

第4回科学委員会医療機器専門部会

日時 平成25年6月12日(水)

10:00～

場所 PMDA会議室1～5(6階)

<開会>

○松本部部长 定刻となりましたので、第4回科学委員会医療機器専門部会を開催いたします。お忙しい中をお集まりいただきましてありがとうございます。まだおいでになっておられませんけれども、本日は早稲田大学特命教授の笠貫宏先生にお越しいただくことになっております。参考資料1にあるように、3月18日開催の親委員会において、外部有識者の出席要請に関しては、ここに示すように決められております。この確認事項に基づき、笠貫先生には本日の専門部会に御出席いただくことにいたしました。笠貫先生にはプレゼンをお願いしております。さらに議論にも御参加いただきたいと思っております。

事務局から、委員の出席状況の報告と、資料の確認をお願いいたします。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況から御報告いたします。医療機器専門部会は17名の委員がおられ、白土先生が遅れていらっしゃいますが、現在のところ11名の委員に御出席いただいております。臨時委員については、4月1日付けで国立医薬品食品衛生研究所医療機器部の部長が松岡厚子先生から新見伸吾先生に替わられました。今後は新見先生に、医療機器専門部会の臨時委員として御出席をいただきます。科学委員

会からは岩本委員、山本照子委員に御出席をいただいております。

配布資料の確認をさせていただきます。座席表、取扱区分表があります。机上配布の資料については全て取扱区分上、「その他」に該当しますので、お持ち帰りいただいて結構です。議事次第、資料目録があります。資料 1 は、鄭先生に作成していただいた資料で「医療機器と医薬品を組み合わせた Combination Products に関する議論」です。資料 2 は、笠貫先生に作成していただいた資料で「医療機器のベネフィット・リスク評価の考え方と課題」です。笠貫先生のプレゼンには非公表情報を含むスライドもありますが、お手元の配布資料についてはそれを抜いてあることに御留意ください。参考資料 1 「外部有識者の出席要請に関する確認事項」。参考資料 2 「医療機器部会の議論の進め方」という、かつて出させていただいた資料です。その他、資料番号は振ってありませんが、笠貫先生から『医療ジャーナル』に投稿されたものを参考までにお配りさせていただいております。その他に委員名簿です。不足等がありましたらお申し出ください。

○松本部会長 本日の専門部会の議題 1 において、鄭先生に話題提供をお願いいたします。議題 2 において、笠貫先生をお願いいたします。

<議題 1 : コンビネーションプロダクトの開発の考え方について>

○松本部会長 それでは議題 1 に移ります。前回の専門部会では、薬剤溶出ステン

トや、抗生物質を加えた骨セメントの話題が出ました。

「Combination Products に関する考え方」ということで鄭先生に話題提供をお願いします。

○鄭委員 本日は御指名を受けましたので、Combination Products について調査させていただきましたので、私の見解を述べさせていただきます。私は、まだまだひよっこですので、いろいろ至らない点等があると思いますが、活発に議論していただければと思います。本日の議論は、基本的には、いかに Combination Products に関して論理的、科学的に考えていくかに関し、皆様と議論をしてコンセンサスのようなものが取れればと思っております。

医療機器と医薬品(生物製品を含む)を組み合わせた Combination Products に関する議論です。立て付けとしては、日米で大きな違いはないと伺っておりますので、FDA の例を参考に総論を行い、その後各論として幾つかのケーススタディ、それから私どもが将来的に考えるような Combination Products に関して、最後にその論点という4本立てでまいります。

Combination Products とはということですが、2つ又はそれ以上の既成製品で構成される製品。物理的・化学的又はその他の方法で組み合わせられ、もしくは混合され、単一体として生産されるいろいろな組合せのものです。単一のパッケージと一緒に包装又はユニットとして

包装され、医薬品と機器、機器と生物製品、又は生物製品と医薬品から構成される2つ又はそれ以上の別々の製品。これは、パッケージが一緒の場合です。

それから次のような場合の、別々に包装される医薬品、機器、生物製品。一緒に使用することを意図し、意図する使用、適応、又は効果を達成するためにその両方を必要とする、そして、その製品の承認に関して意図する使用、剤形、投与経路、又は用量の重要な変更を反映させるため、既承認の製品表示の変更を必要とする。これは別々なのですが、お互いに非常に影響し合っている、お互いを変えているというような場合です。Investigationalなものに関しては、今回の議論では省かせていただきます。大体この3つぐらいのカテゴリーがあります。

1の例は非常に分かりやすいです。これはFDAの例でも載っていて、治療薬と結合したモノクローナル抗体です。それから、医薬品又は生物製品で被覆又は充満した機器。先ほど出てまいりました薬剤溶出ステント、ステロイド被覆リード線、これは炎症を防ぐためです。抗菌被覆カテーテル、殺精子薬塗布コンドーム、これは実際に既に承認されているものです。細胞成分を含む皮膚代替物、成長因子を含む人工埋込材ということで、生物製品が入ったようなもの、それからサイトカインが入ったものも入っています。

この辺は糖尿病関連ですが、プレフィルドシリンジ、インスリン注入ペン、それから喘息等の定量吸入器、経皮パッチというものも入ってきます。

2 の例は、送達機器とともに包装される医薬品又は製品です。これは薬剤送達を目的としたような場合に、薬とその器具が一緒に入ってくるような場合です。あとは外科用器具、滅菌布、局麻、あるいは抗菌綿棒を含む外科用トレイというのは非常に分かりやすいと思います。

3 の例で、別々のものとしては光感作薬剤と活性化レーザー光源。イオントフォレーシス薬剤送達パッチとコントローラーということで、3 のものもアメリカでは認可されているものです。

どこで審査を行うかということに関しては、主要な作用モードという考え方、Primary mode of action (PMOA) という考え方が主要な基準的な考え方として使われているようです。FDA の Web サイトを見ても、この部分が非常に丁寧に書いてあります。「作用モード」の定義として、製品が意図する治療効果又は治療作用を達成する手段、Combination Products は、2 つ以上の既成製品で構成され、また、それぞれの構成成分がそれらの作用モードに貢献しているため、Combination Products は一般的に 2 つ以上の作用モードを持つと。Combination Products なので当たり前といえば当たり前なのですが、そういうことです。

「治療効果」「治療作用」とは何か。病気を診断、治癒、緩和、治療、この辺の言葉が結構揺らいでいて曖昧で、これは diagnosis で、これは cure で、これが mitigation で、これは treatment です。cure と treatment とどう違うのだということなのですけれども、それはよく分かりません。もしくは予防するか、もしくは身体の構造又は機能に影響を与える意図の Combination Products の効果又は作用ということですが、彼らはこれを therapeutic action と言っているのですが、その中には診断も、予防も全て含まれてしまっていて、therapeutic の中に医療行為みたいなのを全部入れてしまっていると理解しております。

「主要な作用モード」というのは、Combination Products の最も重要な治療作用を与える単独の作用モードであると。最も重要な治療作用とは何かということですが、これは貢献度をパーセントとかそういうので表すのでしょうか、寄与率で表したときの最大の貢献を与えるような、そういう作用モードであるということです。米国の場合には、Combination Products 部というものがあって、どこの所管になるかを判断している。本邦では、厚生労働省でしていると伺っております。

どこで審査を行うかの例ということですが、薬剤溶出ステントの場合は、既に皆様大変よく御存じだと思いますが、主要な作用モードは

ステントが動脈を開くという、ステントの物理的なアクションである。二次的に薬剤が動脈の炎症と、再狭窄を防ぐということに設定されており、このような考え方から、これは医療機器として審査されているということです。薬剤溶出ディスクの場合はどうかと。非常に似ているものですが、これはあくまで主要な作用モードは脳腫瘍に対する化学療法なので、これが PMOA になっていて、二次的な作用モードは薬剤送達ですので、これは医薬品としての審査と。Combination Products としては、医薬品としての審査になるということです。

ただし気を付けなければいけないのは、医療機器だから、医薬品だからといって、それでは薬剤のエビデンスは見ないのか、機器のエビデンスは見ないのかということと全くそんなことはなくて、結局それもきちんと評価されるということです。ただ、どういうカテゴリーに入るかということと医療機器であり、医薬品であるという位置付けですので、これによって何かがなくなるということはないと理解しております。ここまでが、非常にざっくりですが総論です。

ここからは、本邦での審査例を見させていただいて参考にいたしました。最初の 2 例は既に承認されているもの、3 例目は承認されていないものなので、3 例目に関しては主に私見を最後に述べさせていただきます。

これは、抗菌性換気用気管チューブです。呼吸管理に用いられる気

管内チューブに、挿管時におけるチューブへの微生物付着を抑制することを目的に、親水性の銀コーティングを施している。銀の持つ抗菌性によって、人工呼吸器関連肺炎 (VAP) の発症率の低減、発症期間の遅延を意図したということです。VAP は後からも出てきます。これは、既に海外で随分用いられていて、アメリカでは 510(k) を取得し、カナダ、メキシコ、韓国で 2 万 6,834 本売られています。不具合・有害事象は 0.034% ということで、カフの拡張不良とか、チューブ折れとか、コネクタ外れといった、チューブそのものに関わるような副作用だけで、特に抗菌剤の副作用などは見られていないことになります。

審査のときの資料を読ませていただきますと、銀コーティングの安全性に関して議論になっています。これは、細胞毒性試験において、仕様の範囲内にもかかわらず細胞毒性が見られているということがあります。他の安全性試験とか、動物試験の結果では異常所見は見られていない。実は、実際の製品では使用量はずっと低いのです。臨床試験成績、市販後臨床使用を含め、銀に由来すると思われる有害事象はないということです。結局、これは仕様に設定しているものと、実際に使っているものに齟齬があるということです。そういうことなので、安全性を担保する上で、銀コーティング量の規格値を実コーティング量へ狭めることが望ましいのではないかと判断です。

私は、これは致し方ないのではないかと。要するに、実際に安全性

が指摘されていないようなところで、エビデンスもなくこれを使うということはできないのではないかと思いますので、そのエビデンスに合ったところに狭めるというのは妥当ではないかと思っています。しかしながら現状の製造方法では、規格値を厳密に設定困難なので、これを見直して市販後調査をしてくださいというふうになっていました。

銀コーティングの有効性ですが、*in vitro*、動物実験ともに微生物付着の抑制効果は見られていますが、動物での使用模擬試験は長期間行っていない。仕様最低値の長期的な有効性の十分なエビデンスもないということで、安全性を述べた銀含有量の規格値の範囲の見直しにおいて、長期的な抗菌性の確認されている範囲に調整すべきということです。要するに、確実に効果とか安全性が言えるのは、きちんとエビデンスがあるところに限定しましょうということです。これは科学的かと思っております。

実際の臨床試験で、実施施設は米国及びカナダ 54 施設で、非常に大量の量を欧米でも行っています。主要評価項目は、微生物学的な VAP、副次評価として臨床的 VAP、VAP 発症までの期間、あとは死亡率というようなものをやっています。結果として有意差が出たのは、微生物学的な VAP、それから微生物学的な VAP 発症までの期間で、微生物学的 VAP に関する指標であり、臨床的な VAP ではなかった。望ましくは、エビデンスとしては臨床的な VAP を防ぐということが出れば、

機器としてはクレームと直結しますので、よかったのではないかと
思っていたのですが、これは出なかったということです。

では、ここでどう考えたかということです。なぜ、これは主要評価
項目を微生物的 VAP としたかということです。臨床的 VAP のほうは、
当然外挿可能というか、そのまま外挿できる。しかしながら、実際の
臨床的 VAP というのは、いろいろなノイズを拾ってきてしまうという
ことですので、これはある程度妥協したというか、Probable benefit
などを考えたのだと思いますけれども、気管チューブ表面での微生物
の増殖を抑制することに効果を発揮するということは *in vitro* で示
されていますので、それを直接確認できる指標である微生物学 VAP 発
症率を一種の臨床的 VAP のサロゲートとしても妥当なのではないかと
認められております。

死亡率とか、臨床的 VAP に有意差が出なかった点については、重篤
な疾患併発が多くて、いろいろ他の攪乱因子が入っている。それは、
臨床試験のデザインが十分な検出力を有していないことや、N の問題
とかがあるのかもしれませんが。临床上の有用性が期待されるのですが、
死亡率とか、臨床的 VAP の低減は観察されなかったもので、それは
acknowledge して、VAP 発症のリスクの高い患者を選択するのがいい
のではないかと。長期的な挿管による呼吸管理が必要な患者。あとは添
付文書で注意喚起をして、リスク・ベネフィットを勘案しなさいと。

それから、通常行う感染予防措置はちゃんとやってくださいねと。これを行ったから、他の抗生物質治療をやらなくても安心ということのエビデンスがないので、ちゃんと注意喚起するということ。感染症治療ではない、だけど抗菌性を前提に使用することを容認したことになります。

このような流れで審査が行われていて、1つは主要評価指標を、より現実的なサロゲートの目標にしたということですので、実際の適用は少し限定して、それで認可を出したということですが。私としては、ある程度妥当な線ではないかと思えます。

承認条件としては、こういう国内医療環境での有効性・安全性は未確認である。適切に患者を選択してください。それから、販売後に情報収集してください。使用目的は、こういう銀コーティングを施した気管チューブで、長期の患者、VAP発症のおそれがある患者である。それで再審査を3年にする。これは、新医療機器ということになっています。これが1例目です。

2例目は、抗菌性創傷被覆・保護材です。これは感染を引き起こす可能性が高く、滲出液を伴う創傷部位に使用するもの。CMCのナトリウムイオンを銀イオンで部分的に置換した不織布である。これも、抗菌性の銀イオンを用いているということで、抗菌性に関しては抗生物質とは違って、非常にジェネラルなアクションを持っている。

滲出液を吸収・保持してゲルを形成し、創部を外部から保護、自然治癒力を促進させる湿潤環境を形成する。そのときに銀イオンが遊離し、細菌に対して抗菌効果を示すということです。これは、臨床試験を日本で行っていて、単盲検で比較対照試験。対象患者は、褥瘡を有する患者 49 例。有用以上の判定は 96% だったのですが、これはコントロール群との有意差は出なかったという結果になっています。

私見ですが、これは臨床試験で抗菌効果は証明されなかったものの、この例では抗菌剤には細胞毒性とか、創傷遅延の報告はなくて、有害事象等には全然問題はなかった。それから、非臨床で被覆材の抗菌効果を確認しているということで、Probable benefit で評価しているのだろうと。臨床的な創感染を明らかに有する患者には慎重に使用する旨添付文書に明記することになっています。これも、この臨床試験では明らかなコントロール群との有意差は出なかったのですが、それまでの非臨床のものと組み合わせて、Probable benefit を勘案して認可する。その代わり適用は限定するという考え方でいっていると思います。私は、これも分かるなと思いました。

最後は、骨セメントと抗生物質の組合せです。これは、人工関節置換術による感染症抑制です。これはまだ認可されたものはないと思います。いろいろ資料を調べてみると、これを使って感染症が抑制されるという確認はありません。臨床で感染を抑えるというエビデンスは

ない。

私は、もともと内科出身です。起炎菌の同定と、感受性テストを行わない抗生物質の投与については、感染症に対する方針の権威的な指針であるワシントンマニュアルにも明記されており、絶対にジャスティファイされません。これは、耐性菌の発生とか、アレルギーリスクを正当化できない可能性があるということです。この場合、抗生物質ですので、本当にスペシフィックな、セフメタゾンとか、分かりませんがバンコマイシンとか、どれだか忘れてしまいましたけれども、そういうものと組み合わせるのだろうと思います。それを、起炎菌を同定せず、感受性テストを行わないで使用するというので、誰にでも使うということは内科的にはちょっと考えられない使用方法です。

感染合併症のない、初回の人工関節置換術に予防的に投与するには、こういうことからエビデンスもないし、今の医学一般常識から考えても、これはちょっと無理があるのではないか。アメリカの例を見ると、アメリカも実は同じ考え方ではないかと思うのです。アメリカでも、初回の人工関節置換術への投与は認められておりません。基本的には感染症発症事例の後の再置換に限定して認可していると思います。

欧州では CE マークは取ってありますが、実際はどのような使われ方をしているかは調べられませんでした。科学的に考えて、これをジェネラルに全ての人工関節置換術の初回に投与するのは難しいので、

やはりこれは適用をきちんと、エビデンスがある範囲で限定することによって世の中に出てくるのではないかと思います。ちょっと微妙なことを言ってしまったかもしれません。ここまでが私が調べたケーススタディです。

ここからは、近未来的なことですが、ちょっと自分たちがやっていることも入ってしまっていて、生臭い面もあって申し訳ないのですが、あくまで個別がどうかではなくてお聞きください。自分たちが実際にやっているものでないと、想像もしにくいのです。これは HIFU という、超音波を使った集束超音波の治療です。単独でも大変良いわけですが、いろいろな医薬品との組合せが今は考えられています。HIFU はもちろん機器なのですが、熱もしくはキャビテーションなどの機械作用により細胞死を実現することで、当然機器であります。

次にマイクロバブルを増感剤に用いた場合はどうなるかということですが、マイクロバブルはあくまで従というか、超音波の熱変換効率を高めているということなので、これは機器の範囲に入るのではないかと。

それから HIFU で Blood Brain Barrier を開けて、薬を脳組織に入れるというのがありますがけれども、これは HIFU の機械的作用で、薬剤送達効率を向上するということですので、この場合は、主は医薬品なので、Combination として出てきたら、これはやはり医薬品なので

はないか。

最近、SonoDynamic Therapy というのがあって、これは Photo Dynamic Therapy の超音波版ですが、完全に科学的にはまだ分かっていないと思うのです。薬剤単体で入れてはほとんど作用はないのですが、ここに超音波を当てると薬剤が活性化されるというものがあります。これもその考え方でいくと、やはり主はあくまで薬剤であって、従が HIFU であるので、Combination device としてできた医薬品という感じなのだろうと。

それから、超音波血栓溶解です。これは tPA の効果増強ということですので、これはやはり医薬品の効果を増強しているということで、医薬品が主ではないか。

それから超音波血栓溶解ですが、これは 2 番目のマイクロバブルを利用して超音波血栓溶解をするという方法ですが、これはあくまでマイクロバブルで局所的体積振動を励振し、血栓を機械的に破碎するということです。これは、Combination として出てきた機器なのではないか。これは私見です。

次に、温度感受性 DDS です。「温度が上がると薬剤を放出するキャリア」＋「局所的な超音波照射による温度上昇」、この HIFU の役割は DDS をアシストすることだと思いますので、これも医薬品なのではないか。

それから、シェルを圧壊させる DDS、キャビテーションなどの作用によって薬剤キャリアを破壊して、キャリア内部の薬剤を放出する。こういうのは全て Primary mode of action は医薬品であって、それをアシストする役割なのではないか。これはあくまで私の考え方です。これには異論のある方もいるのではないかと思います。このように考えてみました。今までの総論と各論の応用でこんな感じかと思えます。

先ほど出てきました人工骨の場合はどうかということですが、例えば人工骨と抗菌物質ということで、普通の人工骨の使われ方は、当然人工骨には欠損部の補てんが主であって、抗菌物質を加えるのは、感染などを防いで、治癒を補助するということだと思いますので、そこから言えば機器のほうに入るのではないかと思います。

これから出てくる、審査にかかっているかもしれませんが、例えば人工骨と骨形成誘導薬剤、薬剤を溶出するタイプと固定されたタイプと考えられるかと思えますけれども、人工骨の欠損部の補てん作用と薬剤に骨再生促進作用の組み合わせということですが、これは骨再生の促進が主でないか。基本的には人工骨自身で積極的に、治療するというよりは、薬を入れた場合にはそちらで再生を誘導することになりますので、私はこういう場合は医薬品になるのかと思っております。これも異論があるかと思えます。

溶出された場合と固定された場合がありますが、これはちょっと微妙です。固定されている場合は判断が難しいですが、溶出されている場合は医薬品ではないかなと。

それから、人工骨と幹細胞ですが、これは幹細胞による骨再生促進が Primary mode of action だと考えると、これはやはり医薬品ではないか。再生治療製品ですか、今は法律が出ているかと思いますが、そういうものになるのではないかと思います。この辺も異論があるかと思いますが、後で議論させていただければと思います。

これは参考のデータなのですが、流通形態と規制区分ということで、先ほど FDA の分け方にも 1、2、3 とあったのですが、今まで述べた話は、基本的にはこの Pre-Mix というか、Combination Products として出てきて流通するようなもののお話をしております。これは併さった形で出てきて、そのまま医療機関で使用する。この場合には FGF を含浸させた人工皮膚ということで、主要な作用モードは FGF になりますので医薬品として分類されるということです。

これが別々に出てくることも考えられるというか、実際にこういう使われ方もしているわけです。例えば、医薬品は別々に流通していて、人工皮膚のほうは別々に流通していて、医療機関の操作で併せて使用するという場合には、別々に審査されることになっていると思います。

ただ、ここで気を付けたいと思っているのは、結構都市伝説みたい

なものがある、こっちにすると機器のほうのエビデンスはそんなに要らないのではないかみたいなことを言う人もいるわけですが、それは今までの考え方を見ると、ないのではないか。どんな製品形態でも、出してくるエビデンスは、医薬品だからといって、人工皮膚のエビデンスを出さないということはないわけですし、評価は両方ともするという形になるのではないかと考えています。

長々となりましたが、これは考え方の体系化のための論点例です。例えば、SonoDynamic Therapy というのは、これからサイエンスも進んで、まだまだ分からないところはあるわけですが、発生する化学物質による効果発現がある場合には、医薬品としての評価ということはあるのではないかと。ただし、PDT のような薬剤と機器が別途流通し、使用時に Combination で使用される製品の場合には別々の承認でいいのではないかと考えます。

ここからは全く分からないのですが、物理的刺激がない限り薬剤の効能が生じない場合、例えば効能の発生が体内の限局的な部分に限られており、その他の部位では濃度が低いということが動物実験で示されていれば、そのデータに基づき、ヒトを用いた安全性確認に必要な科学的試験は何か。先ほどの人工骨に薬が局所投与の場合とか、人工骨に薬がくっ付いてしまったような場合、そうすると血流に回る薬とかは極めて低くなるわけですが、そういうときにはどのように科

学的に考えたらいいのかということです。

下もその場合のことで、両方とも同じです。局所投与した場合にどう考えていくか。私は思うのですが、この場合にも確かにこれが低いと、血中に入ってくる濃度は極めて低い、その低い濃度で安全であるということは示さなければいけないのではないかと考えています。以上非常に拙い発表ですが、あくまで話題提供ということでさせていただきます。

○松本部会長 ありがとうございます。それでは御議論をお願いいたします。

○村垣委員 鄭先生、非常に系統立ったお話をありがとうございました。私は2点ディスカッションしたいところがあります。先生は骨セメントと抗生物質の組合せの所で、起炎菌がない場合に予防的に投与するのは非常に厳しいというお話をされていました。昨日、ニーズ検討会で上がってきたのは、コドマン社の抗菌のカテーテルです。これは510(k)とCEマーキングを取っているものなのですが、そこでも同じディスカッションがありました。これは表皮ブドウ球菌がほとんどなので、リファンピシンと何かをコーティングしてあるというので、その予防的効果とか、耐性菌の出現はどうかという議論が挙がったのですが、欧米では510(k)などで既に市場に出ています。

実際に良い臨床試験が幾つか行われています。7つの試験で感染予防効果がイエスで、7つの試験がノーということで、最終的にはメタ

アナリシスで、ランダム化の試験が1つあって、抗菌剤カテーテルがあった場合に感染症の発生が3.5%、なかった普通のものでは7%と有意差があったということで、そのメタアナリシスではオクケーになりました。

実際に、臨床の現場で医師が結果を出して、その後の採用等に持っていくというやり方があるということなので、必ずしも感染予防の場合に、決め打ちでの含有の薬剤が厳しいということではないという例もあるということをも1つ提示したいと思います。

2つ目は、SonoDynamic Therapyの所で、先生としては医薬品ではないかということでした。これはPDTにも関わるのですが、本当に薬剤オンリーではほとんど効果はなくて、物理力単体でも効果がない。このSonoとPhoto Dynamic Therapyは科学的には中間型のものです。社会的にはどっちかに振り分けなければいけないとか、レギュラトリーサイエンスが確立しているほうに向くということはあると思うのですが、この議論は非常に興味深いところではないかと思えます。

○鄭委員 貴重な御意見をありがとうございます。コドマン社の抗菌チューブの件は本当に貴重な例だと思います。あくまでこれは絶対に駄目ということではなくて、エビデンスがあるのであれば全然問題ないのではないかと思います。ただ、コスメンテの場合は統計的にエビデンスがな

いと伺っておりますので、それが出ればそのエビデンスに基づいて効果があるというふうにクレームできるのではないかと思います。私が言ったのは、あくまで医師が肺炎に投与するときの、先生もよく御存じだと思いますけれども、絶対にやってはいけないことの1つに入っているはずで、無条件に常識として投与するわけにはいかないのではないか。エビデンスがあればそれはまた別かと思えます。

2番目の件はちょっと極論を述べさせていただきましたが、私も先生がおっしゃるとおりだと思います。これはまだ分からない。でも、最終的には薬の分子が薬効を示すかと思うので、そういう意味では薬に近いのかなと、非常にナイーブに思っております。

○岩本委員 人工骨＋骨形成誘導薬剤のところですか。人工骨＋骨誘導薬剤という話の前に、そもそも骨移植というのがあるわけです。要するに、骨欠損部位に対して、例えば腰骨か何かから骨を取ってきて植えるということがあるわけです。しかし、それは採取部位に新たにメスを加えるなどの問題がありますので、人工骨というのが出てきているわけです。

まず、その骨移植というのはなぜ成立するかというと、その骨の中にある、骨誘導物質(BMP)が移植骨から出てきて、そしてその周りの細胞を活性化して、植えた骨の足場の中に入ってくる。だから、そういう骨誘導物質と足場という要素があるわけです。これが骨移植なのです。

ところが、今の日本ですごく用いられている人工骨というのがあるのですが、これは誘導する物質はなくて足場だけある。今回の人工骨＋骨誘導物質とは、足場＋骨誘導物質ができようとしているということですよ。

○鄭委員　　そうです。

○岩本委員　人工骨＋骨誘導物質の効果を見るときに何と比較するかというと、普遍的に用いられている人工骨単独と比較することになると思います。人工骨が機器で扱われているのなら、医薬品として審査するよりも、機器で扱ったほうがやりやすいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○鄭委員　　非常にタフなクエスチョンですが、もし人工骨に骨誘導能がないとして、やはり薬を加えた場合に確かに骨形成能とか骨再生能があるということになると、やはり人工骨に骨誘導物質を加えたものの Primary mode of action は入れた薬が担っているのかなと。人工骨自身にもほんの少しはあると思うのですが、あくまでアシストしているだけ、積極的に治癒しているというよりは、アシストしているだけですので、やはり薬物を加えて、そちらが今までなかった効果を現しているということであれば、これは私の意見ですが、それであれば薬剤になるのかなと、範疇としては、そう思います。

○楠岡副部長　私も岩本先生と同じ考え方を持っています。今おっしゃった話と、薬剤溶出ステントとはどう違うのかというところが非常に微妙なところ

るなのです。もし薬剤溶出ステントを機器として見るのだと、人工骨の場合も機器になってしまうのではないかという、その線引きが非常に微妙だと思うのですが、それをどこで区別するかということだと思うのです。

○鄭委員 薬剤溶出ステントの場合には、Primary mode of action のほうはあくまで狭窄した部位を開くということで、そこに加わっている薬はその再狭窄というか、その副作用を防止するという観点で、一種手術したときの2次感染を防ぐということと似たような意味合いだと思います。Primary mode of action を考えると、薬剤溶出ステントのときはステントになるのではないか。

○楠岡副部長 そうすると、人工骨も本来骨欠損のある所の植込みがあって、自然治癒を期待しているところに、それを促進するものを加える。すると、薬剤溶出ステントと似たようなところになってしまうのではないか。結論的にどっちかに分けるのは無理な話もあるのではないか。

○鄭委員 それはそう思います。ただ先ほど申しましたとおり、現実問題としてエビデンスとしては、組み合わせて医薬品になったからといって、機器のほうのエビデンスを出さないということもありませんし、薬剤溶出ステントが機器になったからといって、薬のエビデンスを出さないということはありませんので、あくまで人間が決める非常に概念的なものと思っております。それから Primary mode of action も 55%の

寄与と、45%の寄与で、55%は Primary mode of action になるわけです。そこは人間が決めていることなので、柔軟にある程度対応したほうがいいのかと思っています。

○楠岡副部長 基になる機器、例えばステントなり人工骨が基にあって、それに何かアディショナルなものを加えてより効果を高めるという場合は、そのアディショナルな部分が、言うならば安全性・有効性が保たれているかということの評価すればいいのではないか。ただそこを薬と見るのか、主作用であるもともとの機器で見るのかというところの違いだと思うのです。結局どっちかで分けるというのは、組織としてどちらが担当しなければいけないかという話であって、結果的にはそれぞれが別々ではなくて、最終的には両者が持ち寄って審査することになると思うのです。そのようなことになるのではないかと思います。

○鄭委員 全くおっしゃるとおりです。今まで審査の例を見させていただきました。基本的には機器になったから、医薬品の人々が全くやらないということではなくて、集まってやるのですが、その議論の主導をどうするかという決め方です。それで何かガラッと変わってしまうとか、そういう性質のものでは多分ないのではないかと思います。非常に難しい質問です。

先生はアディショナルとおっしゃったのですが、アディショナルということは Primary mode of action ではないのではないかと。骨形成

薬剤だと、全く今まで適用できなかった、非常に難治性の骨折とか老人性のものにも使えますので、そういうところでは薬がメインになっているのではないかと思います。こじつけかもしれませんが、思っております。

○新見臨時委員 1つお伺いしたいのですが、Pre-Mix 製品で、FGF と人工皮膚を用いた場合は医薬品として判定したほうが良いというお考えなのですが、人工皮膚と FGF 自体、それぞれ適応症が全然違ってきます。人工皮膚自体を用いるというのが医療機器っぽくて、それを FGF が促進させるような感じで考えると、医療機器と言ってもいいのかなと思うのですが、先生のお考えをお伺いします。

○鄭委員 ちょっと難しいところです。これは、あくまで流通形態と規制区分ということです。でも、実際に人工皮膚と薬を混ぜて売るとなると、混ぜたときに何が起こるかとか、実際にその間は保存したりもするわけですので、そのときにきちんと FGF の効果が保たれているかという配慮もしなければならぬわけです。A と B があって承認されているから、A と B を足せばというだけでは、実際に使うことを考えると、いかないのではないかと思います。

人工皮膚のことですが、加えたときに本当に長期間にわたって何か反応したりしないかとか、活性がどんどん落ちてしまわないかということは見なければいけないので、そこには少し別の配慮が要るのかと

思っております。FGF の入った人工皮膚の場合は、FGF の作用がメインのものだと思いますので、私的にはそういう考え方でいかがかなと思います。

○松本部会長 DDS において SonoDynamic Therapy で BBB を開けて薬効を増強するというのは、実際薬剤としては既に分かっている作用の薬剤で、細胞への透過性をコントロールしているわけですよ。そうしたときに、細胞への透過性のところを何か活性化するという、そこだけ見ると機器なのですか。

○鄭委員 難しいですね。私の知力の範囲を超えています。やはり、ある程度科学的に作用機序があるということはすごく大事かと思っています。分からないところがあると、ちょっと不安になる。FDA のいろいろな考え方も chemical とか書いてあります。chemical というのは一体どこまで入っているのか分からないです。薬物は chemical action とかを通してあるものですから。

○松本部会長 chemical というのは、いろいろな意味で使われます。

○鄭委員 chemical と言ったら、共有結合だけではなくて、いろいろなが入ってしまって、ほとんど全てのものが入っていて、実は今、医療機器になっているものもそういうものが多いかと思うのです。それがちょっと曖昧に書いてあって、そこは分からないです。これはあくまで考え方ですので、そのときのベストエビデンスで、ストーリーが一番妥

当かというところで判断するものではないかと思っています。ですから、科学とともに進歩してくるのかと思います。SonoDynamic というのは、この前もお話を聞いたのですが、まだまだ分からないところがあって、ただ透過だけではなくて、もしかすると化合物自体も少し変化するかもしれないというお話もありました。そうすると薬が主体ではないか。

○松本部会長 それはそう思います。

○村垣委員 試行実験的に考えると、先生がおっしゃった BBB を破壊しての治療に関しては、どちらかというところ機器側の要素が強いのかなと思ったのです。というのは、局所ですし、BBB が通らない他の薬剤でも、BBB を一時的に通すことによって効果が出るので、応用可能な技術であるというところでの機器であると。

ただ、一方で BBB を通らない薬剤が超音波によって一旦開くことによって、中枢神経に行くということになると、その薬剤が中枢神経に行くというところでの新たな評価をする必要があるということですね。

○松本部会長 それはそうですね。

○矢守副本部長 一研究者という立場での意見ですけれども、人工骨と骨誘導物質のどっちが Primary mode of action として重要かという話について、細胞生物学的な立場から言うと、三次元の組織構築には、足場が非常に重要になります。その足場というのは、生体内であれば、extra

cellular matrix とかいろいろなものがありますが、足場がないと、三次元的な精緻な構築はできない場合もあります。

例えば、そこに骨を形成する骨芽細胞を誘導する因子があったとしても、足場がなければ効率の良い骨形成は起こらないと思われまして、因子と足場の両方がないと駄目ということです。どちらが治療効果の主となるかを決められない場合も当然あると思います。このところを行政的判断でどうマージするかが悩ましい問題です。人工骨は、足場を提供するという意味でコントリビューションが高いと思います。

○鄭委員 ありがとうございます。そうすると、その辺は科学的なデータがどこまで積み重なっているか。もしかするとその三次元の足場も、いろいろなシグナルを介して細胞に影響している場合もあるわけです。そこまで入れてしまうと FDA の定義を読むと本当は薬みたいになってしまうのです。それは、細胞内のシグナルパスを介していると、基本的には薬に分類するみたいなのが書いてあって、それを厳密に適用すると、そういう三次元の刺激を与えるものとなってしまいます。そこは人間の考えていることなので、どこかである程度、ここはいいよね、というところと、ここは曖昧なのでみんなで知恵を出し合ってやろうね、というふうに分けるのがいいのかと思いました。問題発言をしてみました。

○楠岡副部長 結局承認するかどうかというのは、リスク・ベネフィットの比較

で、ベネフィットがリスクを上回るから、あるいは equivalent けれども、他のものではベネフィットが期待できないからということで承認していくと思うのです。

先ほどのお話だと、ベネフィットに焦点を当てて、そこで審査を主体的に行うというのですけれども、必ずしもベネフィットの存在するところと、リスクの存在するところが一致するとは限らなくて、例えば村垣先生のお話の場合は、ベネフィットは機器側にあるのだけれども、リスクは薬側にあって、しかも非常にブロードに存在するかもしれないというものがあり、またそれとは逆に、ベネフィットは薬側にあって、でもリスクは機器側にあるというような場合も十分あり得る。単にベネフィットだけで決めるのではなくて、リスク・ベネフィットを、結果はまだ分からないわけですが、どこにあるかを見て、それで審査の方向を考えるとということも必要なのではないか。リスクだけを審査する側、ベネフィットだけを審査する側ということはないと思うのですが、どちら側に何が隠れているかを見るということも1つ視点として置いておく必要はあるのではないか。

○鄭委員 チームのような形でやる、ということが多分望ましいのかと思います。

○内海本部長 どのように考えたらいいか現時点では答えがないわけなのですが、前もって Combination になっていた場合であれば、医薬品と医療機器でチームを組んでやっていけばいいと思うのです。これからの

Combination Products の中には、医療現場で Combination するというようなものがあるが、PDT も SDT も、それから DDS も骨も、ある種の組合せは医療現場に任されるケースが出てくると思うのです。

そうなってくると、有効性から見て適した組合せか、あるいは有害性が危惧される組合せかというところで、どのように安全性を担保するかの仕組みを考えなくてはいけない時期がそう遠くないだろうと思われまます。そうすると、Combination Products を考えるときに、そこまでを含めて予測をしながら、科学性の観点から見て対処していく。先ほどの抗生物質も、内科的にはやってはいけないことですが、恐らく骨にしても何にしてもいろいろ使ってくると思うのです。銀の場合には有害性がそれほど懸念されている例がないのでいいのですが、抗生物質は耐性株の出現と Combination としての利用が将来になって問題になってきます。

ですから、組合せに関わる、非常にデリケートなところの判断があり、前もって審査できないときにどのように担保する必要があるか、医療現場から見たときにどういうことが望ましい姿としてあるのでしょうか。

○鄭委員 簡単な回答はないのですが、本日した議論は主が Pre-Mix というか、同じパッケージになってきたもののことを想定してやっています。別々に認可されたものを使うというのは、結構医療現場ではされている

ことであります。例えば抗生物質と骨セメントの組み合わせは絶対に使われていると思うのです。そこをどこまで規制をかけるかということに関しては、すみません私の範疇ではないかなと思います。そこはどうかのでしょうか、やはり最初はそういう制度よりも、いろいろ科学的なものを積み重ねていくということになるのかと思うのです。すみません、大した回答にもならず。

○白土委員 全然分野は違うのですけれども、放射線治療のほうで、治療装置と呼吸の同期装置と別々のマーケットがあります。でも、それを呼吸同期システムとして一緒に売るということ。今、我々は国際標準に提案しているのは、System Management Function というものを規定しなければ駄目ではないかと。そのインテグレーターに対してある規制があって、一緒に売る場合にはその人がその規定を満足しなくては行かないだろうと。別々に売った場合には、現場の医師が、学会などのガイドラインに従って使うことになるだろうと、そのようなことを考えています。

○鄭委員 ありがとうございます。そういうのが現実的でもあるし、非常によろしいのかと思います。結局併せて売るということは、併せて売ったことで何か特別な効能があると言っているわけですので、それに対するエビデンスは別に出さなければいけない。別々に売った場合は、それはまた別の配慮になるのかと思っております。それは何でもかんでも

規制というのではなくて、学会等のガイドラインをうまく活用するのがとてもいいのではないかと思います。

○橋爪委員 SonoDynamic Therapy ですけれども、これは超音波です。少し診断のほうになりますけれども、共焦点内視鏡があります。共焦点内視鏡の場合に蛍光物質、これは眼科用で使われている fluorescent の薬剤を静注して、それに対して共焦点内視鏡でレーザー光を当てるわけです。ただ、そのときの組合せというのは、共焦点内視鏡それだけでは蛍光物質がないと、診断としては成立しないわけです。共焦点内視鏡それだけで認可を受けていると思うのです。このときの考え方は、共焦点内視鏡としての安全性と、そこに薬剤があった場合に画像がきちんと見られるということだと思うのです。

それと同じように、超音波の Dynamic Therapy の場合に、既に分かっている薬剤があって、そこにある一点にフォーカスしたときに、きちとした条件を出せるという機能が証明されれば、しかも安全性がきちっと証明できれば、それ単体で認可を受けることができるのではないかと考えています。それが成り立てば PDT のところも、既に今度ある製薬会社から、そういう薬剤が認可されると聞いていますが、そのときに使うレーザー照射の場合も、それはそれとして単独で既に認められているものがあるわけです。

ですから、組合せで PDT という治療、あるいは今後 Dynamic

Therapy といった治療法としては成立してくるのだと思います。認可の上では、それぞれのある一定の条件を満たしたときにその治療効果が出るということで、しかも安全性が担保できるのであれば、単独でそれを認可することも考えていただいてもいいのではないかと気がするのです。ですから、SonoDynamic Therapy も医薬品というのは、確かに薬のほうにフォーカスを置いたものでしょうけれども、それ用に作ってきた機械としては、やはりそれはそれとして単独に認めていただければ、我々としても出しやすいような気がします。

○鄭委員 この表は、あくまで一体として出したときにどっちで審査ということでしたので、ちょっと至らずにすみませんでした。先生のおっしゃるとおりだと私は思います。機械としてこの機械はこういう性能がきちんと出るということが分かれば認可されるわけだと思いますし、そういう考え方でいいのではないかと思います。

○松本部会長 他にはいかがでしょうか。時間もちょうど 11 時になりましたので、本日はどうもありがとうございました。こういったこともだんだん進化していつてまとまってくるものと思っております。

<議題 2 : 医療機器承認審査・安全対策を取り巻く種々の課題について>

○松本部会長 議題 2 に移ります。笠貫先生は皆様御存じのとおり、循環器内科が御専門でいらっしゃいます。これまで医師主導の治験や臨床試験をた

くさん行っておられます。厚生労働省薬事食品衛生審議会薬事分科会の委員や、医療機器体外診断薬部会長をはじめ、多くそういう分野で活躍されているわけですが、本日はその御経験を踏まえて、医療機器のリスクとベネフィットの考え方について話題提供をしていただけるということですので、よろしく願いいたします。

○吉田事務局長 申し訳ありません。笠貫先生のプレゼンの前に、冒頭でお話しました笠貫先生のこれからのプレゼンの中には非公表情報が入ったスライドも含まれております。あらかじめ、配布しております資料②にはそれは入っていないのですが、若干プロジェクターだけでは見づらいためと思われまので、今、事務局から「厳重注意」と書いた②枚紙をお配りしております。それが非公表情報を含んだスライドになっております。これからのプレゼンの中では、あらかじめあります資料②と、今、お配りしておりますものを適宜参照しながらプレゼンの内容をお聞きいただければと思っております。なお、今お配りした「厳重注意」の資料は、会議終了後、回収させていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○早稲田大学特命教授 笠貫氏 ただいま御紹介いただきました早稲田大学の笠貫です。私は、この5月に早稲田大学の退任に当たりまして、最終講義をいたしましたときに、松本先生、内海先生においでいただきました。そのときに今日のお話をするようにという指示を受けました。

私が医療機器・体外診断薬部会と医療機器安全対策部会の部会長として6年間の経験を通して考えていることを中心にお話します。お手元に配りました資料のうち6年間のオーバービューについては未公開の部分が含まれていますので、残していただきたいと思います。私の論文ですが、レギュラトリーサイエンスの意義と適用について書いたものです。ご参考にしてください。

最初に、私は臨床医ですから、その立場からレギュラトリーサイエンスの重要性について述べます。レギュラトリーサイエンスの基本は、患者さんのためにあるということそしてその基盤は生命倫理、医の倫理、医療倫理にあるということです。

はじめに、PMDA ができる以前の 1985 年に、ICD（植込み型除細動器）を導入した時の話をします。ICD は 1980 年に First in Human、1985 年に FDA で承認され、その後、第 1 世代、第 2 世代、第 3 世代、第 4 世代と急速に小型化、軽量化、高機能化と改良されています。私はこの ICD を日本に早期に導入するために学会でまず全国のニーズの調査をして、アメリカの本社 (G 社) に日本への導入を依頼して、1990 年に治験が始まりました。厚生省と学会との話合いで、その当時の 60 症例を 20 症例にさせていただき、治験のガイドラインも学会が作りました。1993 年に薬事申請、1994 年に承認され、1996 年に保険償還されました。

この間の2年近くは何が行われていたか。まず、厚生省はその当時は高度先進医療、我々は保険適用を求め、会社は今の2倍の価格を求めました。そこで私どもは施設基準と医師基準とガイドラインを学会から申し出て、保険適応と価格の半減を求めました。しかし、学会では大議論となり、「医師の裁量権に、なぜ自ら制限を申し出るのか」という猛反対がありました。その当時、ペースメーカーは3,000施設で植え込まれており、日本の医療提供体制に大きな問題がありました。そこで高リスクの革新的医療機器の導入には医師自らが厳しく律しなければいけないこと、その中心に学会があるということで合意が得られました。その結果、ICDは保険適用で金額も半額になりました。しかし、承認まで9年間、保険償還まで11年間というデバイス・ラグが生じました。その経験を活かして、学会主導でデバイス・ラグを劇的に短縮できたのが次の革新的医療機器である重症心不全に対する両心室ペーシングによる心臓再同期療法（CRT）です。1997年東京女子医科大学が心臓移植施設に認定された時、私達は世界中の外科、内科の治療法をレビューし、その中で見つけたのが1996年に発表された両心室ペーシング8例の症例報告です。私達はパチスタ手術ではなくて両心室ペーシングを治療戦略として選択しました。1999年から実施し、4例の心臓移植登録患者さんがNYHAの2度まで劇的に改善しました。

その頃、世界での臨床研究も報告され、不整脈学会だけではなく、心不全学会と両者で委員会を作り、すべての経緯を厚生省に報告、相談しました。その結果、FDA での承認からのデバイス・ラグは 14 か月、保険審査は 9 か月のみでした。これはいかに医師が患者さんの立場に立って、患者さんの代弁者として学会が積極的に動けば、PMDA ができる以前でもここまでできるということを臨床医の経験から強調しかつたのです。

私が平成 19 年から医療機器・体外診断薬部会と安全対策部会長を務めることによって、私はさらにレギュラトリーサイエンスの重要性を学ぶことが出来ました。

20 世紀に最先端の医療は急速に進歩しましたが、21 世紀にはさらに進歩し続けます。それに伴って不確実性は増し、患者との間の情報の非対称性は増します。それから迅速な認可と安全は相反するか、個と集団の問題はどう関係するか、リスクとベネフィットをどう評価するか、コストとベネフィットをどう評価するかについて国民の一員として考えなければいけません。これらの問題について、私はこの 2 つの部会長という重責を果たしながら考えてまいりました。

そのとき私がイメージとして描いていたのは、市販前の「承認」におけるリスク・ベネフィット評価と、市販後の「市販後安全対策」におけるリスク・ベネフィット評価がありますが、両者の比較衡量が重

要だということです。すなわち、市販後安全対策が不十分ならば、当然この承認の壁は高くなければいけません。

十分な安全対策がとれば、承認する壁は低くなるはずですが。それについて、バランスを取りながら6年間、考え続けてきました。

2008年にTWInsが創設され、2010年開設された東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院において科学としてのレギュラトリーサイエンスを学問体系化することと人材育成をすることが私の任務になりました。1987年、内山充先生が、「レギュラトリーサイエンスは『行政科学』と『評価科学』の側面を持つ」という概念を提唱しました。

共同大学院のシラバスでは、「急激な技術の進歩と社会構造、価値体系の変化の下に、行政による新たな規制と調整(最適化)が求められおり、科学技術と人と社会の間の真の利益をもたらすための評価・予測・決断科学」と定義しています。まだ学問体系がされていない新しいサイエンスです。東日本大震災後の第4次科学技術基本計画で、レギュラトリーサイエンスの重要性が指摘されているのは科学技術には常に光と影の両面があるからです。

内山先生は基礎科学と応用科学とは異なる、Whichの科学であると説明されています。人と社会との関係の最適化、既存の科学と異なる価値尺度、科学的根拠による正確な予測・判断・適正な評価であり、実践面は行政規制や開発管理ですが、研究面は評価科学であると述べ

られています。ではこの Which の科学とは何なのか、学問体系が可能な
のか、私は当初は不安でした。

しかし、私は体系化ができるのではないかと思ったのは、我々医師
の医療行為の評価・意志決定プロセスにきわめて類似していることで
す。すなわち、エビデンスを基盤にしたガイドラインに基づき、診察
し検査をして、治療戦略を考え、インフォームドコンセントを得て、
治療を実行します。この評価・意思決定のプロセスは、実は自然科学
でも応用科学でもなく、患者という個に対する Which の科学ではない
でしょうか。我々が医療のための決断科学は PROACTIVE としてまとめ
られます。PRO というのは問題、再構成、目的と掲げましたように、
問題点を定義して再構築している自分の目的を明確化することです。
2 段階目の ACT は、選択肢にはどんなのがあるのか。それから帰結の
モデル化、可能性の確定とトレードオフと関係になっている数値の同
定の計算をすることです。最後の IVE は、エビデンスと価値の統合で
す。これは定性的と定量的、次に価値の期待値の最適化、それから前
提の検証と不確実性の検証です。

患者という個に対する意志決定プロセスを、集団を対象とするレギ
ュラトリーサイエンスの枠組みの中で、どう活用していくかを考えま
した。図は私の科学としてのレギュラトリーサイエンスの概念を示し
たものです。21 世紀における科学技術と人・社会との間に新しい関

係を構築するためには、リスク・ベネフィット評価、そしてコスト・ベネフィット評価は不可欠です。不確実性を考慮した論理的推論は、科学的合理性にも社会的妥当性の中にも存在しますから、自然科学と人文・社会科学の融合・創造科学となります。この過程で評価・予測・意思決定をした結果は常に評価して、これを feed back するのではなく、feed forward、前向きで検討します。最善を尽くして、評価・決断して失敗したら、またそれを次に生かせればいいのです。このダイナミクスがレギュラトリーサイエンスの重要なポイントだと思います。

したがって、レギュラトリーサイエンスには大きな枠組みとして次のように考えられます。第1はリスク・ベネフィット評価です。承認前と承認後、すなわちアイディアルワールドとリアルワールドでの評価があります。第2はコスト・ベネフィット評価です。第3はイノベーションとレギュレーションの新しい関係の構築です。さらに薬事法だけではなくて、保険法、医療法、医師法等医事法の関係性の評価、国際調和活動の評価、科学技術コミュニケーションの評価も含まれます。

イノベーションとレギュレーションというのは、車の両輪にもアクセルとブレーキにも喩えられます。インベンションからイノベーションが始まると同時に、伴ってくる規格とか安全のための規制（レギュ

レーション)が必要になってきます。その規制の基盤になるのがレギュラトリーサイエンスです。私はレギュラトリーサイエンスに基づく規制はイノベーションを早めることもできるし、止めることも、方向も変えることができるというギアの関係に喩えています。このイノベーションとレギュレーションの新しい関係を構築していくことが新たな重要な研究対象になり得ると思っています。

そういう中でこの科学委員会ができたことは大変意義のあることで、この委員会への期待は大きいと思います。シーズから実用化までの全てのプロセスで PMDA が相談に乗らなければいけないという重責を担うこととなります。FDA から 100 年遅れて創設された PMDA が、それに対応して内容を充実させていくことは極めて重要、かつ喫緊の課題だと思っています。

科学委員会は科学的側面に関する事項を審議する機関ですが、今日は自然科学的な議論だけでなく、社会科学的議論も含めてお話していきたいと思っています。医薬品の治験には、I 相、II 相、III 相があります。医薬品と医療機器の特性は大きく異なり、医療機器を別な章立てにして、法改正が検討されています。

臨床試験も、探索的・仮説的であり、フィージビリティスタディ、ピボタルスタディ、小規模で、ランダム化試験も不適切か不可能なことがあり、途中で変更することも可能で、先行品が改良品に変わるこ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

人工心臓について考えてみますと、人工心臓は、日本発のイノベーションとして経済産業省と厚生労働省がそれぞれで開発ガイドライン評価指標を作り、PMDAがJ-MACSを考え、すなわち開発と評価と市販後安全対策をパッケージにしたということでは、モデルケースだと思えます。

HeartMateはアメリカのものですが、21年に最初のHeartMate XVE LVASが承認されています。25施設でI相で86例、II相で45例、ピポタルスタディでは、REMATCHで128例、日本で6例です。次のHeartMate IIでは194症例、日本では6例です。アメリカもINTERMACSという市販後の安全対策の仕組みがあります。そうすると、日本でのこのパッケージが世界に通じるかどうかは問われるわけです。日本で開発されたEVAHEARTはCEマークを取得し、アメリカでは臨床治験中ですが、日本がJ-MACSを含むパッケージで世界に信頼される仕組みを成功させることがこれからの日本発のイノベーションにとって大きな課題だろうと思えます。

人工乳房はこれまで個人輸入でしたが、今回の申請でアメリカの非盲検試験である CORE 試験と日本では後ろ向き使用状況疫学調査の 2,300 例が提出されています。乳房増大術とがん手術後の再建術を目的として、自由診療と保険診療とで使用されています。企業から承認申請されれば医療機器として有効性と安全性を評価できますが、申請しない企業もあり、その製品については評価できません。これが薬事法として、患者の安全性を担保しようとするときの根本的な限界といえます。私の承認時のベネフィットの考え方を示しています。どのように整理するかが、いかに大変かはこれだけ見てお分かりいただけるかと思えます。ベネフィットについては科学的根拠として、非臨床試験・臨床試験のデザイン、単群試験の問題、測定項目、試験の品質、統計処理の仕方効果等があります。対照にはヒストリカルデータ、既承認の試験結果、文献、同様の患者を背景とする集団等いろいろなものがあります。

科学的根拠に加えて、付加的要因(社会的要因)が重要となります。すなわち疾病の重症度はどうか(致死的か)、難病か、治療目的はどうか、代替治療がないか等々です。科学的根拠よりも、そのニーズのほうが高いことさえあります。

承認時のリスク評価について承認前のデータで安全性を評価する科学的根拠には大きな限界があります。付加的ないし社会的要因として

リスク最小化、医師基準、施設基準、研修、安全監視、受動サーベイランス、積極的サーベイランス、比較観察研究、コホート研究、全症例登録、データマイニング等が検討されます。さらに添付文書、リスクコミュニケーションがありますが、リスク評価の場合には市販後の安全対策とそこで科学的根拠をどのように作っていくのかということが重要になります。さらに科学的根拠というよりも社会的側面を含めた付加的要因が大きいと思います。

医薬品、医療機器の全ライフサイクルの各ステージにおいて、リスク・ベネフィット評価は異なります。例えば、非臨床試験からの First in Human (第 I 相、II a 相、フィージビリティスタディ)、魔の川と言われていますが、このときのリスク・ベネフィット評価では最も高い倫理性が求められます。ステージを経る過程で高レベルの試験のデザインが求められ、有効性・効能の確実性も高まり、手技も高度なものから、一般化されていくはずで、リスクもだんだん減り、承認条件も緩和されていくと思います。科学的合理性はリスク・ベネフィットの科学的根拠の話になりますが、社会的妥当性については非専門家も加わり、両者の情報の共有と共通認識により、合意を形成し、承認という厚生労働大臣の最終決定になります。それまでのプロセスではそれぞれの立場の人たちが評価をして予測して決断をしなければいけません。審議会や分科会や部会もその場といえます。私達は、今、

科学的根拠とは何か、科学とは何かについて考えなければなりません。

21 世紀は科学に対する考え方が根本的に変わったということについてレギュラトリーサイエンスを学ぶ人達には理解してほしいのです。

1999 年のブダペスト会議で、21 世紀の科学の役割は「知識のための科学：進歩のための知識」「平和のための科学」「発展のための科学」に加えて、「社会の中の科学であり、社会のための科学だ」ということを宣言しています。日本でも既に 2005 年に科学技術コミュニケーション立国を宣言し、啓蒙型コミュニケーションではなくて、対話型双方向性のコミュニケーションをうたっています。

社会的妥当性を考えるときに、それを担保するのは、主体の多様性の保証、利害関係者の参加の話と、情報の開示、選択肢の多様性の保証と、意思決定プロセスの透明性と公開性の保証と手続の明確化です。レギュラトリーサイエンスの一面は、科学技術論と同じように、社会技術論であり、多次元的 Multidisciplinarity であり、学際的 Interdisciplinarity で、学の融合 Transdisciplinarity であってほしいと思います。

私が「判断」ではなくて、「決断」、「意思決定」という言葉を使っているのは、内山先生とニュアンスが違ってくるかもしれません。得られたデータで、「患者さん、肺炎の可能性が 50%ありますね」と、ポシビリティ、プロバビリティを話すのは判断です。しかし、

その中から1つを選び出して行動するときには、「手術をしますよ」という Decision making になります。そして、意思決定論自体が一つの研究領域になります。奥田先生によれば、規範的研究は合理性で、期待値を最大化しようとするもので、ベイズ解析を使った統計的な決定理論も含まれますが、最近では、記述的研究という心理的過程の解明が意思決定の中で大きな要素を持っています。

したがって、私は 21 世紀のレギュラトリーサイエンス展開においては、科学技術コミュニケーションの導入が大きな鍵になると考えています。

それぞれの自分の専門領域を持ちながら Multi-Trans-Interdisciplinary に考えられるような人が、レギュラトリーサイエンティストになって欲しいと思います。

最後にいくつかの課題についてお話します。第1は求められる科学的根拠です。アメリカでは高レベルのランダム化対照試験による実際の臨床効果を求めます。ヨーロッパでは非臨床試験とか小規模臨床試験による技術的な効能がよく、第三者認証機関でやっています。日本はアメリカに近いと思います。今、国際共同治験が行われていますが、その中でもランダム化、対照化されているのは半分ぐらいにすぎません。これから日本のイノベーションで開発されてくる革新的医療機器にどのような科学的根拠を要求するのか、治験デザイン、統計処理な

ど検討しなければなりません。それから海外からの医療機器の外挿性の基準も明確にしなければいけません。私達はベイズ解析に注目してきましたが、既にアメリカでは 2010 年にベイズ統計のガイダンスが発表されています。FDA でも悩んでいるはずです。

第 2 は承認時のリスク・ベネフィット評価です。医療機器産業研究所の中野先生の資料ですが、「アメリカの場合の有効性の指標」というベネフィットの話と安全性の問題と、Additional Factor と書いてあります。Additional Factor については、私はリスクとベネフィットの両面で付加的要因（社会的要因）を別々に分けています。整理しやすいことと、additional というよりそれぞれの社会的要因が異なると考えるからです。FDA でも、同じように比較衡量を含めた総合判断をしているということです。先ほど医療環境の話も出ましたが、日本でリスク・ベネフィット評価に求められる付加的というよりも、社会的要因は何かという分析も、大きな課題になると思います。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

これは共同大学院で博士号を取った田口君がまとめたものですが、これまで日本で行われているのはピボタルスタディ、補完的な試験も多いのですが、それと欧米の試験データを比較すると、日本では症例数も施設数も少なく、無作為化試験も少なく、プライマリーエンドポイントが設定されていないことや統計的解釈が困難なエンドポイントが多く、フォローアップ期間が短いことなどがあげられます。日本の試験が弱い理由の一つとして日本発のイノベーションで開発された医療機器を世界で初めて承認することが余りにも少なすぎることもあると思います。

第 3 はトランスレーショナルリサーチの問題です。医薬品では phase I から phase II a 治験に当たりますが、基礎研究からヒトに使う、First in Human の場合に、多くの未解決の問題があります。がん治療薬のトランスレーショナルリサーチに比べ、医療機器の First in

Human、特に日本発のものを行うときにどうするかということは、まだまだこれからの問題です。第4は市販後のリスク管理です。医薬品については、アメリカでは2007年に、ヨーロッパでは2008年、日本は2012年にリスク管理について厳しい法改正がなされています。医療機器の特性として承認前のみならず市販後のリスク評価は医薬品以上に困難ですから市販後の安全対策が極めて重要です。承認条件として薬事法では学会を取り込むことができませんが、私が部会長として指摘してきましたのは学会あるいは幾つかの学会が委員会を作って、医師基準、機関基準、講習、ガイドライン作成に積極的に関わることを奨めています。さらに今後レジストリーが重要になりますが、学会の参加により、登録機関、プロトコール、データセンター、評価・運営・監視機関、データマイニング法などの質が向上し、既知の不具合や未知の不具合の問題シグナルの検出が可能になります。その経済的基盤として、国の支援が必要であり、産官学の共同作業を行うことが実現されていくと思います。現在進行中のJ-MACSでも経済的基盤を心配していますが、国が積極的に支援し、モデルケースとして成功させなければいけません。私はモニタリング委員会の委員長ですが、利益相反の問題を超えて、このシステムを確立しなければならないと思います。さらに市販後調査の考え方を進めて、企業主導型臨床研究・臨床試験か医師ないし学会主導型の臨床試験が出来ないかということ

です。例えば、学会の登録による前向きコホート研究ならば、企業の負担は少なく、医師のモチベーションは高まり、有効性と安全性という新しい知見が出てきて、適用拡大や改良型開発につながり、世界の専門誌にも掲載されるという枠組みが作れないかと考えています。

第5は厚生労働省内の各会議におけるリスク・ベネフィット評価の整合性の問題です。薬事承認の立場から、部会のお話をしてきました。イノベーションの立場からいくと、先進医療 A、先進医療 B があり、ここでリスク・ベネフィットも評価されるはずですが、それから保険償還のときの有用性加算などがあります。ここでもコスト・ベネフィットだけではなくてリスク・ベネフィットも議論されるはずですが、意見が合わないということも耳にすることもあります。そうすると、それぞれの会議のリスク・ベネフィットの評価基準は異なっているのか、どこが異なるべきなのかが問題になります。先ほど PMDA が戦略相談からすべての相談に乗るときには、これを念頭に置きながらリスク・ベネフィットの評価を考えていただきたいと思います。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

生科学会議においてリスク・ベネフィット評価がなされますが、こうした観点からも、PMDAの科学委員会への期待はますます大きくなるものと思います。最後の期待を述べて私の話を終わります。

○松本部会長 どうもありがとうございました。余り時間もなくなっていました。非常に包括的な講演を頂いたかと思えます。それでは、時間はないのですが、御議論をお願いしたいと思います。

○田村委員 前々から笠貫先生とはいろいろ研究としてのレギュラトリーサイエンスを考えておられます。レギュラトリーサイエンスですから科学ですが、レギュラトリーサイエンスとして科学を論文化するということが非常に大きな話になっておりました。私ども生体医工学会でも論文としてどう認めるかという話が出てきて、今の笠貫先生のお話をずっと聞いておまして、やはり科学性のエビデンスの新しい提案とか、一番大きなところが社会的予測とか評価の部分の提案とか、そういうのが科学論文として成り立つのかなということですが、その辺は笠貫先生はどうお考えになったのでしょうか。

○早稲田大学特命教授 笠貫氏 私は共同大学院の教授になったとき、最初に勉強したのは社会科学の卒論と修士論文と博士論文はどこが違うのかということです。社会技術論の話になってくると、自然科学ではなく、社会科学の科学論文としてどう書くかということが第一の課題でした。次に9人の一期生の卒業生の論文をどこに投稿して、認めてもらえる

のかということも1つの課題でした。レギュラトリーサイエンス学会あるいはレギュラトリーサイエンス財団の機関紙があります。それから日本生体医工学会とか、各専門領域の学術誌に投稿すること試みました。再生医療では「Biomaterials」という一流誌にも掲載されました。それは科学技術と人・社会の関係に対するチーフエディトリアルの方針・哲学が非常に大事なのではないかと思います。物を作るだけではなくて、物を人にどのように有効・安全に使うかという科学の大切さが理解されてくると、論文として採用されるのではないかと思います。

それから、レギュラトリーサイエンスの論文指導の過程で自問自答しながら、自分自らも進歩としてると実感できるのは実学として論文化していくことが如何に大切かということです。また博士論文として peer reviewer がいる学術誌であることが必要ですが、その peer reviewer をどう育てるかというのも1つの問題です。また peer reviewer に査読された科学論文を積み重ねていくことで学問体系として構築につながっていくのではないかと思います。私達は医療経済も含めていますから、医療経済の博士論文も書かせています。レギュラトリーサイエンスが実学としての科学であって、それを実施面で応用していくのは行政であって、PMDA などが中心になって実施してのではないかと考えています。

○田村委員 どうもありがとうございました。先生の所が最初に世界でレギュラトリーサイエンスを学問領域としている所は多分ないと思いますので、村垣先生はじめ、大変御苦勞されていると思いますが、これからは是非よろしく願いいたします。PMDA としては、レギュラトリーサイエンスとしていろいろなデータを基に学問性を検討する必要があると思います。今日のお話で我々も科学委員会で議論するところがあると思いますので、これからは継続して議論を行う必要があります。どうもありがとうございました。

○村垣委員 実は私は、（共同大学院の）3年生で博士論文を作っていて、生体医工学会に昨日投稿したところです。笠貫先生とも議論しているのですが、レギュラトリーサイエンスの内容に関して、私としてはもう少し狭くサイエンティフィックに考えると、新しい方法論をつくる、論文の materials and methods を新しく開発することがレギュラトリーサイエンスではないか。それがレギュラトリー・アフェアーズである。薬事のための判断基準となるようなサイエンスを作っていく。それはもともとのサイエンスとして存在しなくアフェアーズでやっていたところを、サイエンスに変えていくのがレギュラトリーサイエンスです。ただ、それは10年たつと、それは普通のサイエンスになってしまい次のアフェアーズの部分を開拓していくのがレギュラトリーサイエンスではないかと思っています。例えば集束超音波でいうと、アベさん

という卒業した方が、集束超音波がちゃんと体内に当たるといところを事前に感知するような方法論を作りましたが、それは安全性の評価にも関わっていく。それが新しい評価方法として事前に当たるところを超音波で想定する方法論のサイエンスになる。

私が今、自分で研究しているのは、意思決定の中で、どうやってFDAが承認したかというところの因子を調べるため、レギュラトリーサイエンス係数を作って検討しています。承認のためのFDA文書の中身を見ていって、対照群にとって安全性が劣るものでも承認するかどうかという論点を決めて検証していきます。この係数が当てはまるか。そして係数を出していけば方法論ですから、確立すればサイエンスになっていくと考えています。是非、科学委員会では、そういった新しい方法論のディスカッションもできればいいのではないかと考えています。

○松本部長 気になるのは時間ですが、ほかにございませんか。確かに科学委員会として考えるというのは、かなりファンダメンタルなところを科学として積み上げるのに何を考えていかなければいけないのでしょうかということだと思いますので、正におっしゃったとおりで、非常にいい suggestion を今日はいただいたかと思えます。

本当はもっと1時間ぐらい議論をしたいところですが、後ろが限られておりますので、今日の議論はここまでにしたいと思います。議題

3の「その他」ですが、特にございませんので、事務局から連絡があればよろしく申し上げます。

○吉田事務局長 議題2の冒頭お話ししましたが、あとでお配りしました「嚴重注意」と記載してある資料は、只今より事務局で回収させていただきます。

1点だけ事務的なご相談事項がございます。この専門部会の日程調整ですが、いつも多忙な先生方の日程を広範な範囲で照会をかけているという状況ですが、もしよろしければ次回以降の開催につきましては、まず部会長と副部会長とご相談させていただき、部会長、副部会長の日程を中心に絞らせていただいた上で、その後、先生方に日程を確認させていただくという形でやらせていただきたいと思います。

<閉会>

○松本部会長 よろしいでしょうか。御提案ありがとうございます。まずこの3人で調整をさせていただいて、それから皆さんに日程を伺うということにさせていただきたいと思います。御協力のほど、よろしくお願いいたします。

それでは、本日の専門部会はここまでさせていただきたいと思えます。皆さんお忙しい中、どうもありがとうございました。