

承認審査に  
レギュラトリーサイエンスを  
如何に活かすか

## 第32回

昨年発生した福島原子力発電所の事故は、レギュラトリーサイエンスの原点とも言われていた原子力分野で、実は、レギュラトリーサイエンスがあまり活かされていなかったこと、過去の教訓が科学的根拠のない割り切りで切り捨てられていたこと等を明らかにした。

## 医薬品規制におけるレギュラトリーサイエンスとは

原子力分野に較べれば、わが国の医薬品規制分野では過去の教訓が活かされ、レギュラトリーサイエンスも活かされている。しかしながら改善の余地はまだ多い。医薬品や医療機器の承認審査において、担当者は判断リスクをできるだけ避けるために、有効性・安全性を示す完璧なデータに基づいて審査し、承認の可否を決めたい。すなわち「1 + 1 = 2」にしたいという気持ちになるのは当然であろう。

その際気になることは、たとえ外国で汎用されている薬であっても、日本人と外国人で人種差や民族差があるのではないかと、医療習慣が違うのではないかと、投与量に違いがあるのではないかと、日本人独特の安全性上の問題は無いだろうか等といった不安の材料が考えられることである。

また、大人に使える薬でも、小児に使うためには有効性・安全性の再確認のために小児を対象とした臨床試験が必要である。ところが小児の臨床試験は大変な困難が伴う。また、小児薬は当然のこととして投与量が少なく、マーケットサイズも小さく、企業にしてみれば、わざわざ苦労してまで開発しようというインセンティブは、当然低くなる。

審査する立場からすれば、日本人でのフルセットの臨

床試験データを提出さえすれば承認してあげるよ、完璧なデータをそろえて申請しない企業が悪いのだ、となり、ドラッグラグや Pediatric Orphan（小児薬のドラッグラグや開発の遅延）問題が生じることになる。

レギュラトリーサイエンスの視点では、医薬品の有効性や安全性の確保と、医療現場や患者さんのニーズとを如何にバランスをとって承認していくかが重要である。

すなわち、完璧を求めることが無理である以上、企業や審査当局がある程度の開発や審査の判断リスクを取る必要があろう。そのためには、そのリスクを適当に割り切るのではなく、想定されるリスクの内容を事前にできるだけ明らかにして、想定されるリスクを最小化するための方策を開発や審査時に準備しておくことにより、市販後のリスクを最小化することができる。これこそがレギュラトリーサイエンスが必須の部分であり、レギュラトリーサイエンスが実学といわれる所以である。

規制上の判断はリスク/ベネフィットの  
バランスを基に

医療の現場や患者のニーズに応えるため、レギュラトリーサイエンスという言葉が広く認識されるはるか前から、わが国では薬事法そのものや、薬事法の運用により、稀用薬（オーファンドラッグ）や小児用薬の開発や審査のハードルを科学的な判断の上で引き下げ、開発の促進を図る等の行政判断が行われてきている。

単にハードルを下げるだけであればその分リスクが高まるので、承認条件に全例調査を義務づけたり、適応範囲を限定したり、使用できる医師や医療機関を限定したり、あるいは承認取得者が自ら市販後の安全性確保のた

めの方策を追加的に講じたりすることにより、リスクとベネフィットのバランスを保っている。このような判断に必要な科学が、レギュラトリーサイエンスである。

このようなケースにはたびたび遭遇する。優先審査の枠組みを作ったり、稀用薬の枠組みを作ったり、外国データの使用を認めたり、医療機関や医師が主体的に治験を行う枠組みを作ったりなどの工夫をしている。また、個々の薬のケースごとに、開発段階でどの程度のことまでを明らかにすべきか、限られたデータで承認すべきか、リスクを抑え込むためにどのようなセーフティネットを何枚用意すべきかなど、医療のニーズに配慮した「1 + 1 = 2」ではない難しい判断が、行政には日常的に求められている。

更に、医薬品や医療機器の承認審査では、先端技術を用いた医薬品や医療機器が、高いハードルのためになかなか治験に入れない、承認されない、また承認が難しいために、先端技術応用製品の医療の場への導入が遅れる、わが国ではベンチャー企業が育たない、わが国の先端技術が海外に逃げてしまうとよく指摘される。また、薬事法の承認取得が難しいのなら規制の緩い医療法の傘の下に入って、医療行為すれすれでやってしまおうという事例も指摘されている。

これらの問題に的確に対応するためには、常に、それぞれの状況に応じた、「1 + 1 = 2」ではない科学的、かつ柔軟なリスクとベネフィットのバランスがとれた評価と判断が求められている。理屈はわかっている、実務段階でそのような考え方を実行することはなかなか難しい。なぜならば、開発から市販後までに起こり得るいろいろなリスクファクターをできる限り把握し、総合的に

判断し、判断には常にリスクが伴うからである。

#### 弾力的運用の根拠には先人の知恵を

では実際に承認審査段階の「1 + 1 = 2」だけでは解決できない問題に対してどのように対応したらいいのか。先ほども述べたとおり、科学的判断のための公式や教科書はないので、いつもケースバイケースの判断、よく言えば柔軟な、実際は困難な判断が必要である。その基本は深い科学的知識と科学的ものの考え方、科学的評価力、情報収集力、そしてリスクをとることをもいとわない判断力である。その根底にあるべきものは、先人が蓄積した過去の知識や経験からも学ぶという謙虚さである。

解決のためのいくつかの例をあげたい。まず、「オーファンドラッグ・オーファンデバイス問題」に対しては、①外国データの利用を大幅に認める、②承認条件等により安全性の再確認を義務付ける、③一定期間、適正使用の厳重な徹底と全例調査を義務付ける、④人種差・民族差要因より個人差要因にも注目した審査を行う、等である。

また、「小児に使える薬が少ない問題」については、①再審査期間や特許期間の延長による開発促進、②再審査期間中に集めた小児への使用経験データの効能拡大等への活用、③学会等に対するデータ収集への協力要請、④外国で行われた小児臨床試験データの活用、⑤承認条件による限定的な使用による、使用経験の収集と評価、等が解決策として考えられる。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)