

〔展望〕 医薬品医療機器総合機構（PMDA）での  
勤務経験から学んだこと  
－効率よく研究開発を進めるために－

古 矢 丈 雄<sup>1)</sup> 國府田 正 雄<sup>1)</sup> 小 林 倫 子<sup>1)</sup> 野 口 裕 史<sup>2)</sup>  
花 岡 英 紀<sup>3)</sup> 大 鳥 精 司<sup>1)</sup> 山 崎 正 志<sup>1,2)</sup>

(2016年11月24日受付, 2017年1月5日受理)

**Key words:** 研究開発, 承認申請, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

### I. はじめに

現在, 千葉大学整形外科教室の頸椎脊髄班が中心となり進めている, 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を用いた急性期脊髄損傷に対する医師主導治験および関連する脊髄再生の研究や臨床試験が平成24年度に厚生労働省革新的医薬品医療機器再生医療等製品促進事業に採択された。事業目標の1つに行政とアカデミアの人事交流が掲げられており, 筆頭著者は千葉大学から行政側への派遣人員として平成24年10月より独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 以下PMDA) に非常勤職員として在籍, 勤務している。週1回の非常勤勤務ではあるが, 通常我々の行う臨床業務, 研究業務, 教育業務では知り得ない様々の薬事行政関連業務について勉強させていただいている。事業は平成29年3月で終了予定であるが, この機会にPMDA勤務経験から学んだことの中で読者の

皆様に還元できることはないかと考え, 寄稿させていただいた。

### II. PMDAの歴史について

PMDAは, 平成13年に閣議決定された特殊法人等整理合理化計画を受けて, 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター, 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構, および財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し, 平成16年4月1日より業務を開始した独立行政法人である。

### III. PMDAの業務内容について

PMDAは, 医薬品, 医療機器及び再生医療等製品[1]の健康被害救済, 承認審査[2], 安全対策の3つの役割を担っている。すなわち, 製品の副作用や生物由来原材料を介した感染等による健康

<sup>1)</sup> 千葉大学大学院医学研究院整形外科

<sup>2)</sup> 筑波大学医学医療系整形外科

<sup>3)</sup> 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

Takeo Furuya<sup>1)</sup>, Masao Koda<sup>1)</sup>, Tomoko Kobayashi<sup>1)</sup>, Hiroshi Noguchi<sup>2)</sup>, Hideki Hanaoka<sup>3)</sup>, Seiji Ohtori<sup>1)</sup> and Masashi Yamazaki<sup>1,2)</sup>. Experiences on duty in Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) – Essential keys to promote research and development efficiently – .

<sup>1)</sup> Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

<sup>2)</sup> Department of Orthopaedic Surgery, University of Tsukuba, Ibaraki 305-8575.

<sup>3)</sup> Clinical Research Center, Chiba University Hospital, Chiba 260-8677.

Phone: 043-226-2117. Fax: 043-226-2116. E-mail: furuya-takeo@chiba-u.jp

Received November 24, Accepted January 5, 2017.

被害に対して迅速な救済を図り（健康被害救済）、医薬品や医療機器等の品質、安全性および有効性について一貫した体制でアドバイス・審査し（承認審査）、市販後における安全性に関する情報の収集・分析・提供を行う（安全対策）ことを通じて国民保健の向上に貢献することを目的としている。

#### IV. PMDAに勤務する医師と業務内容について

現在PMDAには非常勤も含め約80名の医師が勤務している。PMDAに勤務する医師には大きく分けて3つのパターンがあると考えられる。1つ目は厚生労働省などの関係省庁からの出向や当初からPMDAに就職した方。2つ目はいわゆるナショナルセンターや研究所などに勤務する（していた）臨床医や研究職の医師で、行政関連業務や治験関連業務に精通し薬事行政に明るい教授・部長クラスまたは要職を退官された先生方。3つ目は医師10年生～20年生クラスの臨床医の一時的な出向である。3つ目のパターンの医師が最も多く在籍していると思われるが、その多くは各人のバックグラウンドに応じ、関連する部署の審査関連業務に就いている。おおよそ1～数年間PMDAで審査業務を経験した後、派遣元の臨床業務に戻っていくことが一般的であるが、そのままPMDAに就職となったり、退職後はその知識を生かし派遣元の臨床試験部や治験センターに配属となる医師も少なくない。筆頭著者は当初は採択事業の関係で、再生医療等製品やバイオ後続品を扱う再生医療等製品審査部に籍を置いていたが、平成25年4月より整形外科学分野の医療機器を扱う医療機器審査第二部（現在は審査第一部に配置名称変更となっている）を併任させていただいている。これまでに千葉大学整形外科教室からは鈴木昌彦先生（S60卒）、村上賢一先生（H15卒）、宮城正行先生（H15卒）、松浦佑介先生（H15卒）、芝山昌貴先生（H16卒）が歴任され、現在は小林倫子先生（H15卒）が常勤として医療機器審査業務にあたっている。現在PMDAでは医師の数も増えおおよそその診療領域をカバーしつつあるが、専門家のいない診療分野もまだ一部あるのが現状である。

審査関連業務の主な仕事は承認申請資料の充足性の確認業務と承認申請に向けた相談に対するアドバイス・助言（対面助言業務）である。承認審査資料については、科学的妥当な計画により目的に沿った試験が行われているか（科学性）、資料が行われた試験の方法・結果等を忠実に反映しているか（信頼性）、信頼性が確保されていることを確認できるか（品質保証）といった点がチェックされる。資料の中には申請に係る製品の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される必要がある。

対面助言業務としては開発初期段階から、申請直前までのさまざまな相談に対応している。相談者の漠然としたアイデアに対し開発の進め方をアドバイスする開発初期段階の相談（開発前相談）から承認申請直前の申請資料の細かな部分の疑問に答える申請前相談まで幅広く相談区分が設定されている。相談記録が残る相談は基本的に有料である。相談内容の例としては、承認までの全体のロードマップの確認、基本要件への適合性[3]に関する項目の充足性確認、品目仕様の項目の概要とその概要設定根拠の妥当性の検証、必要な品質試験[4]・非臨床安全性試験[5]の充足性、必要な試験・治験計画策定等に関する項目とその概要の確認等が挙げられる。審査関連部門に勤務する臨床医（臨床担当と呼ばれる）は実際の臨床現場での経験や知識をもとに相談された品目を評価し、相談者の述べる説明が医学的に適切であるかどうかを判断する。相談品目の臨床的位置づけ、実際の現場ニーズ、使われ方について見極めるにあたり、実際に診療を経験した立場からの意見は大変貴重なものとなる。現場ニーズの温度感、申請品目の適応・使用方法の適切性、安全性、リスク低減措置（使用医師トレーニング、使用医師基準、施設基準設定）の必要性等、現場の意見は重宝することが多い。提出された治験データの中身についても臨床医の視点での評価も重要となることが多い。

#### V. 効率よく研究開発を進めるために

我々の日常臨床業務において医薬品、医療機器は必要不可欠であり、再生医療等製品についても

今後さらなる臨床応用が期待される分野である。しかしながら、我々臨床医・研究者の持つ新しいアイデアや品目を実際の新薬、新医療機器、再生医療等製品として世に出すためのプロセスはあまり知られていない。革新的なアイデアや現場が待ち望む新薬・新医療機器も上手に開発のトラックに乗せないと迷走することとなりかねない。健康食品、化粧品、雑品[6]や届出品[7]、認証品[8]は別であるが、いわゆる新薬・後発医薬品・新医療機器・改良医療機器[9]・後発医療機器・再生医療等製品・バイオ後続品を世に出すには厚生労働大臣の承認[10]が必要となる。前項で述べたように承認申請の際はそれまでに行った品質試験、非臨床安全性試験、治験データ等の資料の提出が必要となる。これらの準備や段取りは薬事承認に向けた研究開発を行ったことの無い医師や研究者にとっては右も左もわからない世界であると思われる。まず、何をしたらよいかもわからないというのが本音であろう。おそらくその段階で相談に乗ってくれるのは病院の臨床試験部・治験センターのような部署である。これはというアイデアや温めている品目があれば、是非早めに臨床試験部に相談することをお勧めする。幸いにも千葉大学には臨床試験部があり、臨床医・研究者に対しさまざまなサポートを提供している。またPMDAの薬事戦略相談を利用するのもよい。開発初期の相談に対応した全般相談や事前面談、開発前相談が該当する。以下、効率よく研究開発を進めるために必要なことについて、我々がPMDA勤務経験や医師主導試験の分担研究者としての業務経験から学んだことを列挙する。

### 1. 製品の開発コンセプトと求める性能を明確にすること

どのようなコンセプトに基づいて製品を設計するか、何を意図したものか、既承認品との差分は何かを明確にする必要がある。PMDAでの相談業務において、技術先行・ビジネス先行で本邦の臨床現場ニーズや疾患治療体系の中での立ち位置が明確でない相談品目を目にするところがある。こういったものは結局相談・申請の取り下げ・取り消しとなってしまったり、開発が途中で頓挫してしまう場合も見受けられる。開発品目が、今まで

治療法の無かった分野への真の新規治療なのか、既存治療と同じ患者を対象としている場合においても、既存治療の有効性を高めるものなのか、安全性を高めるためのものなのか、医療者側の利便性を向上するもののかなど、製品の開発コンセプトを明確化する必要がある。コンセプトが明らかとなると品質試験や非臨床安全性試験で重点的に行うべき試験項目が明確化してくる。かつ、臨床試験のデザイン、すなわち対象患者、対照の設定、評価項目、ゴール（比較対照に対し優越性を示すべきか同等性でよいのかなど）もおのずと決まってくる。また、製品に求める性能を明確化することも重要である。どこまで効能効果をうたいたいのか（例えば抗菌剤含有インプラントでは感染症への有効性を効能効果に含みたいのか、Probable benefitとするのか）で開発デザインは変化する。治験における対象の選択法については、試験が成功するような対象を選択することも重要なことであるが、選択された対象が最終的にその製品を使用する患者像を正確に反映している必要があることは言うまでも無い。

### 2. 製品の開発ストラテジーを明確にすること

新しい術式の開発のような、医師の裁量で行う「医療技術」は医療法下、新しい製品や製造法については「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」（旧薬事法）によって定められている。開発品目について、技術料としての保険収載のみを目指すのか、薬事承認（医薬品・医療機器・再生医療等製品として薬事承認を受け、治療効果を標榜し、保険収載も狙う）を目指すのか、これによって開発ストラテジーは大きく異なるものとなる。PMDAが対象としている相談業務は薬事承認審査に関する相談であることに留意する必要がある。薬事承認を目指す場合も、はじめから治験でいくのか、臨床研究を平行させるのか、臨床研究（先進B）を先行させるのかなど、いく通りかの開発ストラテジーが考えられる。最終的に薬事承認をゴールとするのであれば、基本はすべての臨床試験を「治験」でGCP（治験を実施する際に守るべきルールのこと、Good Clinical Practice）準拠にて行う必要がある。しかしながら、予算や開発スケジュール

ルなどの諸事情によっては先進B→治験というパターンもあるかもしれない。先進Bで行う際も、「治験」相当の科学性・信頼性・品質保証の下で行ったかどうか重要となる。併せて生データの保存の重要性が挙げられる。審査の過程で実地調査が行われることもあり、治験実施施設や製品製造元で生データを保管することが求められるので注意が必要である。

また、開発中での品目の均一性は最終的に大変重要となる。開発後期において、開発当初と異なる製造工程を用いたり、製造プロトコルが異なる場合、初期段階の品目で行った試験が利用できず、両者の間に同等性が言えない場合は開発初期段階の試験をもう一度やらねばならない必要性が出てくることもある。故、基本的に開発初期～承認審査までで製造工程や品目の仕様、プロトコルは極力変更しない方がよい。

希少疾患領域等では採算の面もあり企業による研究開発が進んでいない分野がある。このような疾患に対し、医師主導治験という治験が行われている。一般的には第Ⅰ相試験までは医師主導治験で行い、Ⅱ相以降は企業治験というパターンが多いが、中にはいわゆる検証的なphaseも医師主導で行うこともある。我々のG-CSFを用いた治験は検証的なⅢ相の位置づけで行っている医師主導治験である。

### 3. 企業のサポート

薬事承認をゴールとした研究開発の際は、開発初期段階から企業についてもらうことは重要である。製品の設計検証及び妥当性確認のために実施した有効性及び安全性を裏付ける試験等の資料については、信頼性の基準に基づき収集される必要があることに留意する必要がある。例えば、非臨床安全性試験はGLP (Good Laboratory Practice) といった実施基準に沿ってGLP適合施設で行うことが基本的に求められている。大学の研究室で行った試験は非GLPとしての扱いとなることに留意すべきである。我々臨床医や臨床系の研究者は新しい製品や新規治療法を対象とした研究を計画するときには、その製品や治療法の効能効果(有効性、治療成績)の検証を研究目的や評価項目とすることが一般的である。しかしながら薬事

承認を開発のゴールとする場合は、有効性の検証以外に品質や非臨床安全性についての検討も必要であることを認識しなければいけない。加えて、承認にあたっては製造管理及び品質管理に関する基準対応の製造工程を構築する必要がある。これは実際の製造所での製品の製造に基づいて作成する資料であり、研究室で行った製造工程を記載するようなものではない。また、承認申請に当たっては製造販売業許可を持つ事業者しか申請できないので、我々臨床医や研究者は最終的には製造販売の許可を持つ企業と必ず組む必要がある。我々臨床医や研究者はこれらの研究開発のノウハウを持つ企業パートナーを探し、早い段階でタッグを組むことが開発の近道となる。

### 4. 臨床試験部のサポート

薬事承認をゴールとする研究開発の流れについては、とにかく一般臨床医や研究者にはわからないことばかりである。道に迷って開発が遅れたり、せっかくのアイデアや品目がお蔵入りにしないためにも施設の臨床試験部、治験センター、未来開発センターと呼ばれる部署にサポートいただくことをお勧めする。臨床試験部に所属する職員は本来治験をサポートいただける心強い強力者であるはずだが、治験においては我々臨床医や研究者の感覚では理解が難しい制約や事務手続きも多く、意見がかみ合わないこともあるかもしれない。お互いの立場やバックグラウンドを尊重し、時に相手の業務に理解を示す姿勢が必要である。

### 5. 統計家のサポート

治験における症例数設定や治験結果の解釈など、統計家にお世話になることは多い。症例数の設定根拠はPMDAの相談においてもよく議論される相談内容であるが、科学的な根拠に基づいた設定を要求される。このため、治験を計画する段階となった際は統計家をチームに交えて試験デザイン(ランダム化や盲検化についても)、必要症例数、割り付け因子、評価項目の設定など十分に検討する必要がある。

### 6. 治験における現場分担研究医師の意欲

治験、特に医師主導治験では現場医師の意欲が

大変重要となる。治験は普段の日常臨床業務に比較し、圧倒的に制約制限が多く、書類等も煩雑で、相当の時間、忍耐、根気、体力が必要となる。各々の分担研究医師が、将来承認されるかもしれない品目の治験に参加しているという誇り・喜び・前向きなモチベーションと強い意志がないと症例登録は伸び悩むであろう。治験は試験全体の指揮をとる責任医師の圧倒的なパワーと、現場で動く分担医師の熱意によってゴールに向かって進み、成功に導かれることとなる。

## 7. 資金

研究開発には資金が必要である。非臨床試験の委託や、治験に進んだ際もモニタリング、監査の外部委託など莫大な費用がかかる。企業主導の研究開発であればある程度企業のノウハウを利用できるが、特に医師主導治験においては公的な大型研究費を取ることが重要かつ不可欠である。

## 8. PMDA 薬事戦略相談の利用

開発の手順がわからない場合、早めの段階でのPMDAの薬事戦略相談を利用することも勧められる。相談を受けることで、今やらねばならないことが明確化することがある。相談項目の立て方については各施設の臨床試験部に相談するのがよい。相談のタイミングとしては、研究開発に不慣れな臨床医や研究者はなるべく開発初期段階から相談するのがよい。初期段階の相談では品質および非臨床安全性試験の計画概要および治験プロトコルの妥当性を相談する。おそらく、試験結果の得られていない段階での相談では、「概念的な要求事項」という、概念的な助言で終わってしまうこともあるが、その中でも臨床医や研究者の視点では気づけなかった研究開発の方向性の重要な道筋が示されていることがある。尚、相談における基本姿勢は「わからないので全部教えてください」ではなく、「相談者は～と考えるがこの考え方は妥当か」、「相談者は～試験と～試験をやってきたがこれで足りているか、この結果をもって先に進んでよいか」という相談項目の立て方が基本パターンである。

## VI. おわりにーPMDAに勤務してー

PMDAでの勤務によって医療を取り巻く薬事行政制度およびその仕組みを行政側から見ることができ、非常に貴重な経験となった。適応外使用の問題点や添付文書記載内容などについても考える視点が広がった。審査業務を通じ科学的・論理的な考察の立て方を学ぶことができた。PMDAはこれを「レギュラトリーサイエンス」という言葉で説明している。薬事行政において法律がベースにあるのはもちろんであるが、実際の審査業務においてはサイエンスにのっとった議論が行われている。品目の審査を行う中で、自然に科学的な思考が身に付き、普段の臨床研究を計画する際にもその考え方や方法論は大変勉強になる。業務の中で多くの申請品目の流れを見ることは今後の自身で製品を開発する際の大きな参考となった。また、医師以外、医師であっても整形外科学以外のさまざまな経歴を持つ審査官との交流を通じ、多様な考え方を学ぶことができた。こういったPMDAでの審査業務によって得られた経験は筆頭著者にとっての貴重な経験であると同時に、この学び得たことを広く臨床医や研究者に還元する使命を担っているということを痛感している。今後も積極的に臨床医や研究者の先生方に向けて薬事行政関連の必要な情報を提供していきたい。

## 注 釈

- 1) 再生医療等製品は以下に掲げる製品と定義されている。(1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、(イ) 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの、(ロ) 疾病の治療・予防を目的として使用するもの。(2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの。
- 2) 本邦において、医薬品、医療機器、再生医療等製品を市場に出荷または上市するためには、厚生労働大臣の承認（製造販売承認）を受ける必要がある。承認を受けるにあたり提出する資料の充足性をPMDAが審査する。
- 3) 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」や国際規格、技術基準などへの適合性。
- 4) 製品の品質を担保するための試験。例えば再生医療等製品では工程内管理試験、特性解析試験、規格試験、エンドトキシン試験や感染性物質（無菌試験、マイコプラズマ否定試験）の否定試験、ウイルスクリアランス試験、最終製品に残留する不

- 純物の安全性評価等。
- 5) 製品の安全性を担保するための試験。例えば再生医療等製品では一般毒性試験、製造工程由来不純物の測定、造腫瘍性に関する評価等
  - 6) 薬機法対象外の商品、基本的に製品に医薬品成分が含まれておらず、かつ効能効果をうたっていないもの。例えば効能効果をうたっていない保湿クリームなど。
  - 7) 一般医療機器。医療機器クラスⅠに該当する生体へのリスクのきわめて低い医療機器。PMDAへの届出で製造販売が可能。例えば銅製小物（メス・撮子）など。
  - 8) 指定管理医療機器。クラスⅡに属する医療機器のうち生体へのリスクが比較的低い医療機器。第3者認証機関への認証申請が必要。例えばMRI装置、エコー装置など。
  - 9) 新医療機器等または後発医療機器のいずれにも該当しない医療機器。すなわち、再審査の指示を受ける対象となるほどの新規性はないが、既存の医療機器と構造・使用方法・効能効果または性能が実質的に同等でないもの。
  - 10) 例えば医療機器の分野では生体へのリスクが比較的高い、または生命の危険に直結する恐れがある管理医療機器（クラスⅡの一部）および高度管理医療機器（クラスⅢおよびクラスⅣ）は承認が必要となる。承認申請先はPMDAとなり、承認者は厚生労働大臣となる。