

レギュラトリーサイエンスへの誘い

田 中 基 嗣

新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センター

Invitation to Regulatory Science

Mototsugu TANAKA

Clinical and Translational Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

レギュラトリーサイエンスは、有効かつ安全な医薬品等を迅速に患者に届けるために必要な評価方法や医療政策を開発するための科学的活動である。近年、医薬品等の研究開発戦略の構築や承認審査等に欠かせないツールとして注目されている。本稿では、筆者の薬事規制当局における経験及びこれまでに取り組んできた研究活動を踏まえて、多様なレギュラトリーサイエンスの世界を紹介する。

キーワード：治験，臨床研究，レギュラトリーサイエンス，ドラッグ・ラグ，薬事承認

はじめに

レギュラトリーサイエンス (Regulatory Science) は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品 (以下、「医薬品等」) の研究開発戦略の構築や承認審査等に欠かせないツールとして、近年注目されている。レギュラトリーサイエンスの原義は、薬事規制当局において医薬品等の有効性及び安全性の評価方法を科学的に検討することであるが、各国規制当局、製薬企業及びアカデミア等で広く用いられるようになるにつれ、臨床評価ガイドライン作成、製造販売承認後の医薬品適正使用、さらにはリアルワールドデータの活用等も含む概念として扱われるようになった¹⁾。レギュラトリーサイエンスの定義については、各国規制当局が公表しているが、概ね「有効かつ安全な医薬品等を迅速に患者に届けるために必要な評価方法や医

療政策を開発するための科学的活動」と捉えることができる。これを追究しようとする行為をレギュラトリーサイエンス研究と呼称し、医薬品等の研究開発段階によって様々な研究テーマが存在する (図 1)。本稿では、筆者の独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) における経験も踏まえて、医薬品等の開発におけるレギュラトリーサイエンスの重要性に触れ、多様なレギュラトリーサイエンスの世界を紹介する。

PMDA とレギュラトリーサイエンス

PMDA は、2004 年に厚生労働省所轄の独立行政法人として設立された本邦の薬事規制当局である。米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: FDA) や欧州医薬品庁 (European

Reprint requests to: Mototsugu TANAKA
Clinical and Translational Research Center,
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-754 Ichibancho, Asahimachidori, Chuo-ku,
Niigata-shi, 951-8520, Japan.

別刷請求先：〒 951-8520 新潟市中央区旭町通 1-754
新潟大学医歯学総合病院
臨床研究推進センター

田中基嗣

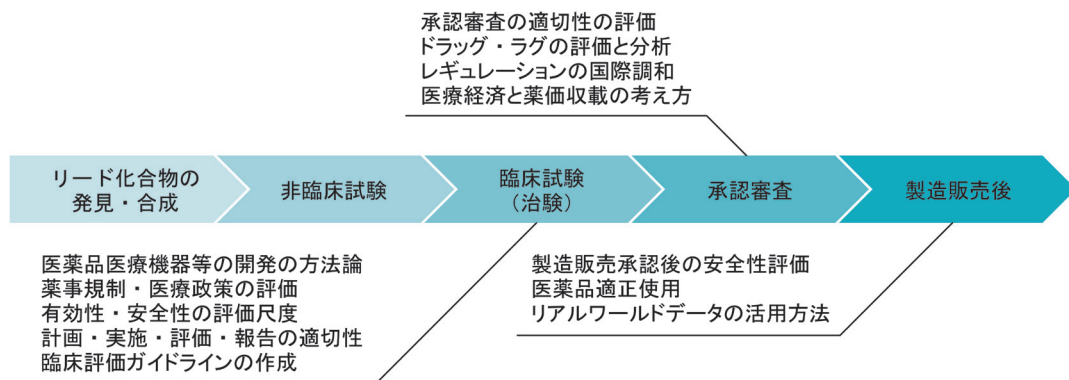


図1 医薬品等の研究開発におけるレギュラトリーサイエンスの研究テーマ(私案)
医薬品等の臨床開発の各段階によって様々なレギュラトリーサイエンスの研究テーマが存在する。

Medicines Agency: EMA) のカウンターパートに相当する機関であり、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の有効性、安全性及び品質を確保して、国民の健康を守ることを使命としている。承認申請された医薬品等は、PMDAで審査され、その審査結果に基づいて厚生労働省で承認される。PMDAは、審査部(治験相談、承認審査)、安全部(製造販売承認後安全性評価)及び救済部(医薬品副作用被害救済)を基本骨格とするが、対外的には、医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH)等の国際規制調和活動、薬事教育・人材交流、レギュラトリーサイエンスの推進及び種々のガイドラインの作成や支援等も行っている。

筆者は、2017年から4年間、PMDA新薬審査第一部に所属して、主に腎領域の医薬品等の治験相談及び承認審査を担当した。治験とは、医薬品、医療機器等の薬事承認を目的として、薬機法に基づいて実施される臨床試験のことである。通常、薬事承認を得るためには、適切な治験を実施して、医薬品等の有効性及び安全性について質の高いエビデンスを示し、その試験成績に基づいて、リスク及びベネフィットを適切に評価する必要がある。治験相談では、主に、対象疾患、臨床的意義、エンドポイント、用法・用量、症例数・解析計画、国際共同治験に参加することの妥当性について議

論する。これらは、治験を成功させるためだけでなく、薬事承認の範囲・内容に反映される点で重要である。例えば、治験の対象疾患や用法・用量に基づいて、添付文書の「効能又は効果」や「用法又は用量」が設定される。したがって、開発者は、添付文書の記載内容を意識して試験デザインを検討する必要がある。スムーズに研究開発を進めるためには、薬事規制当局とあらかじめ試験デザインについて合意しておくことが望ましい。治験相談では、しばしば新しい対象疾患、試験デザインやエンドポイントが提案される。それらの提案を支持するエビデンスを精査するとともに、当該治験で予測される試験成績に基づいて、将来的に薬事承認を与えることができるかを議論することは、レギュラトリーサイエンスの実践そのものといえる。

承認審査では、開発者から提出された非臨床試験及び臨床試験の成績に基づいて、薬事承認の可否について議論される。試験成績や提出資料の信頼性が担保されていることはもちろんであるが、有効性が対照薬と比較して優れていること、ベネフィットと比較して許容できないリスクが認められていないこと、臨床的意義を説明できること、さらに恒常的に供給可能であることが要求される。審査結果は、最終的に審査報告書として纏められる。

審査報告書の例を一つ挙げてみる。アストラゼネカ社は、糖尿病治療薬であるダパグリフロジン

表1 DAPA-CKD 試験における主要複合エンドポイントの各イベント発現割合
(フォシーガ錠の審査報告書の表を改変)

全体集団			
評価項目	プラセボ群 (2152 例)	ダバグリフロジン群 (2152 例)	ハザード比 [95%CI]
主要複合エンドポイント	14.5 (312)	9.2 (197)	0.61 [0.51, 0.72]
eGFR の 50% 以上の持続的な低下	9.3 (201)	5.2 (112)	0.53 [0.42, 0.67]
末期腎不全への進展	7.5 (161)	5.1 (109)	0.64 [0.50, 0.82]
eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²	5.6 (120)	3.9 (84)	0.67 [0.51, 0.88]
慢性透析療法	4.6 (99)	3.2 (68)	0.66 [0.48, 0.90]
腎臓移植	0.4 (8)	0.1 (3)	—
腎臓死	0.3 (6)	0 (2)	—
心血管死	3.7 (80)	3.0 (65)	0.81 [0.58, 1.12]
日本人集団 (部分集団解析)			
評価項目	プラセボ群 (116 例)	ダバグリフロジン群 (128 例)	
主要複合エンドポイント	6.0 (7)	3.9 (5)	
eGFR の 50% 以上の持続的な低下	5.2 (6)	2.3 (3)	
末期腎不全への進展	3.4 (4)	3.1 (4)	
eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²	3.4 (4)	2.3 (3)	
慢性透析療法	1.7 (2)	0.8 (1)	
腎臓移植	0 (0)	0 (0)	
腎臓死	0 (0)	0 (0)	
心血管死	0.9 (1)	1.6 (2)	

発現割合 % (発現例数)

のCKDに対する効能追加を目指して、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 患者を対象とする大規模な国際共同第Ⅲ相試験 (DAPA-CKD 試験) を実施し²⁾、同薬剤は、2021年に本邦で初めてCKDを効能又は効果に有する医薬品として承認された³⁾。この試験は、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験として実施され、主要評価項目は、「主要複合エンドポイント (推算糸球体濾過量 (estimated Glomerular Filtration Rate: eGFR) の50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死及び腎臓死) のうち、いずれかのイベントを発現するまでの期間」とされた。本試験は、ダバグリフロジン群で、プラセボ群と比較して初回イベント発現までの期間の有意な延長が認められたため、追跡期間 (中央値) 27.6カ月で早期中止された。ダバグリフロジン

の有効性について、主要複合エンドポイントの各イベントの発現割合のとおり、日本人集団においても全集団と同様の傾向が認められた (表1)。国際共同試験では、全集団における有効性が検証され、安全性が許容可能であることを確認することが最重要であるが、日本人集団においても一貫した傾向が示されることを確認している。

ドラッグ・ラグ縮小への取り組み

「ドラッグ・ラグ」は、海外で承認されている医薬品が本邦で承認されるまでの時間差のことであり、患者の立場からは、海外では有効な医薬品が使用可能であるのに本邦では治療が受けられないことを意味する。新薬の多くは欧米で先に承認され、本邦で遅れて承認されることが古くから指

摘され、ドラッグ・ラグは、本邦で受けられる医療の質にかかわる重要課題として、長らく問題視されてきた。

厚生労働省は、種々の優先審査制度を打ち出すとともに、2006年に「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」、2010年には「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を立ち上げて、ドラッグ・ラグ縮小に取り組んできた。

さらにPMDAは、このドラッグ・ラグを最優先課題として取り組み、この約10年間で新有効成分含有医薬品(以下、「新薬」)の審査期間を劇的に短縮することに成功した。2010年の本邦における新薬の審査日数の中央値は約650日であり、世界における主要な規制当局(ここでは、日本、米国、欧州、カナダ、スイス、オーストラリア)で最も長かったが、2011年以降は、審査員の増員等により審査期間は大幅に短縮され、現在では欧米レベルの迅速な承認審査を実現した。最新データでは、2021年の新薬の審査日数の中央値は、1位の米国245日に次いで、2位が日本・カナダ301日、3位はオーストラリア350日である⁴⁾。

しかしながら、これらの様々な医療政策の成果として、ドラッグ・ラグが実際にどの程度短縮されたかは不明であった。

レギュラトリーサイエンス研究 —ドラッグ・ラグを評価する

ドラッグ・ラグの現状や承認審査の信頼性を示す必要性を認識したPMDAによって、筆者はPMDAの指定するレギュラトリーサイエンス研究の責任者に任命され、本邦で承認された新薬について検討した⁶⁾。2008～2019年に本邦で承認された新薬は400品目であり、同一期間内の承認品目数は、FDA 447品目、EMA 335品目に遜色なかった。また、本邦で承認された新薬のうち80品目(20%)は、本邦で世界初承認を取得しており、国際的にも新薬開発において本邦が重要な役割を担っていることが示唆された。他方、国内企業の開発品目も約80%は海外承認があり、医薬品開発のグローバル化が顕著であった。本邦で

世界初承認を取得した新薬の安全性については、製造販売承認後に安全対策上の措置をとる必要がある場合に発出される安全性速報であるブルーレター及びより緊急性の高いイエローレターの発出件数を、海外で世界初承認を取得した新薬と比較した。これにより、本邦先行品と海外先行品は、製造販売承認後の安全性情報に関する注意喚起の割合が等しく、承認時の安全性情報の充足性には大きな違いはないことが示された。国際誕生日から本邦承認日を引き算してドラッグ・ラグを算出したが、最大6年もあったドラッグ・ラグは、審査期間の短縮と国際共同治験の増加によって大幅に改善し、2019年末には約1～1.5年まで減少している。他方、疾患領域別のドラッグ・ラグを見てみると、神経・精神・新薬承認数の小さい領域のように開発が難しい領域では、大きなドラッグ・ラグが未だに残存していることが明らかとなった(図2)。本研究を踏まえてPMDAは、本邦で世界初承認される医薬品等を増やしていく旨をステートメントとして発出し⁷⁾、海外薬事ニュース記事にも取り上げられた⁸⁾。

疾患領域	2008～2011	2012～2015	2016～2019
全体	4.3 (116)	1.5 (148)	1.3 (135)
悪性腫瘍	4.0 (16)	2.1 (35)	1.9 (36)
代謝・内分泌	2.9 (17)	0.7 (30)	1.3 (14)
感染症	0.7 (11)	0.6 (19)	0.7 (19)
神経	10.9 (9)	6.9 (9)	4.7 (11)
血液	2.5 (8)	0.4 (8)	0.6 (11)
循環器	3.0 (8)	1.6 (9)	3.3 (4)
精神	5.5 (9)	7.1 (5)	6.3 (6)
消化器	6.6 (5)	0.0 (4)	4.1 (5)
リウマチ・膠原病	3.4 (4)	2.8 (4)	0.7 (5)
呼吸器	1.6 (3)	0.5 (7)	0.3 (2)
腎臓	1.9 (4)	0.0 (3)	0.1 (3)
眼科	3.1 (6)	0.9 (3)	0.0 (1)
皮膚	9.1 (2)	0.0 (1)	0.5 (6)
麻酔・鎮痛	7.6 (5)	5.3 (3)	16.6 (2)
その他	9.0 (9)	10.3 (8)	8.1 (10)

図2 2008年から2019年に本邦で承認された新有効成分含有医薬品のドラッグ・ラグ

各セルの値は、ドラッグ・ラグの中央値(年)を示し、括弧内は品目数を示す。各セルの色は、ドラッグ・ラグの大きさにより、赤色(5年以上)、橙色(3年以上5年未満)、黄色(1年以上3年未満)、緑色(1年未満)に区別した。参考文献6のFigure 5を改変。

一方で、最近になってドラッグ・ラグの再燃が危惧されている。医療費の抑制政策に伴う薬価改定等に伴って日本市場の魅力が相対的に低下していること、海外と比較して治験実施費用が高いこと及び海外ベンチャー企業による医薬品開発が活性化していること等により、医薬品開発における本邦の位置づけの低下が指摘されている。このような背景も踏まえて、ドラッグ・ラグの動向を注視するとともに、ドラッグ・ラグを減らすための具体的な方策を検討する必要がある。

さらに、日米欧で著しく長い審査期間を要した品目を抽出して原因を分析したところ、申請データ、データの解釈、心血管リスクの捉え方が異なることが分かった⁹⁾。特に、欧米では心血管死亡が高率であることから、心血管リスクの懸念がある場合は、臨床試験の追加を求められることがより多いと結論づけられた。本邦では、2019年から経口投与可能な腎性貧血治療薬（HIF-PH 阻害薬）が相次いで承認されたため、PMDAにおける審査の論点を纏めて公表した¹⁰⁾。しかしながら、一部の海外臨床試験で心血管リスク上昇の懸念が認められたことから^{11) 12)}、試験成績の解釈を巡って国際的に議論となり、2021年12月に腎性貧血治療のエキスパートパネル会議（国際腎臓学会）が開催され、PMDAの専門委員として筆者も議論に参加した。現在ミーティングレポートの作成が進んでいるが、HIF-PH 阻害薬の承認状況は、すでに日米欧間で差異がみられており、今後の動向が注目される。医薬品等の国際共同開発のためには、薬事規制当局のレギュレーションの国際協調も重要な主題である。

世界に先駆けて革新的医薬品等を本邦で早期に実用化するために、米国 Breakthrough Therapy Designation 及び欧州 Priority Medicine と並ぶアンメットニーズの高い疾患に対する新薬開発促進策として、先駆け審査指定制度が2015年から試行的に始められ、2020年9月に「先駆的医薬品等指定制度」として法制化された。そこで、先駆け審査指定制度の成果のレビューを行った。2020年9月時点で、申請264件中、医薬品25件、再生医療等製品12件が指定（医療機器は除く）さ

れ、このうち、新薬7件が本邦で世界初承認された¹³⁾。開発領域は、主に悪性腫瘍・神経・循環器であり、ドラッグ・ラグの大きな領域のうち、神経領域では一定の医薬品開発の促進効果が認められた。レギュラトリーサイエンスの視点から、医薬品等の開発促進のための医療政策が患者にとって真に有益な政策として機能しているかを評価することも必要である。

筆者の専門領域である腎領域では、ランダム化比較試験の数が、他の内科領域と比較して、明らかに少ないことが報告されている¹⁴⁾。また、CKD患者を対象としたランダム化比較試験の「質」を評価した研究では、全試験の約3割で主要評価項目が明確でなかったとされ、これら不完全とも言える試験成績が掲載された雑誌の上位には、腎領域のトップジャーナルも含まれていたと報告されている¹⁵⁾。そこで、腎領域の新薬開発の課題について検討してみたところ、この当時、本邦で承認された新薬の累積承認数について、腎領域は内科系で最も小さく、腎臓病自体を効能・効果とする新薬は承認されておらず、希少疾病用医薬品に指定された新薬も承認されていないことが明らかとなった¹⁶⁾。このことから、腎領域の医薬品開発が他領域の後塵を拝し、希少疾患には到底手が回っていない状況であるといえよう。

臨床評価ガイドライン

一創薬に繋げるレギュラトリーサイエンス

腎領域における医薬品開発を難しくしている要素の一つに、適切なエンドポイントが確立していないことが挙げられる¹⁷⁾。CKDは、緩徐に進行するため、従来用いられてきた複合エンドポイントである「透析導入、腎移植又はeGFR 15 mL/min/1.73m²未満」は、登録からイベント発現までに長い期間が必要となる。また、サロゲートエンドポイントとして広く用いられてきた「血清クレアチニン値の2倍化」でさえも、試験規模や開発コストが大きくなることが指摘され、より適切なサロゲートエンドポイントの必要性が広く認識されるようになった。2014年に米国腎臓財団及び

FDAの合同ワークショップでは、CKD患者を対象とした臨床試験における末期腎不全のサロゲートエンドポイントとして、2年から3年間にeGFRが30%から40%低下することをを用いることを妥当と考える旨を発表した¹⁸⁾。本邦では、2016年に国立研究開発法人日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)の医薬品等規制緩和評価研究事業(南学班)として、日本腎臓学会及び日本糖尿病学会の合同チームが編成され、PMDAも参画して、日本人CKD患者のデータを用いて検討が行われた。2018年に刊行された「腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン」では、日本人においても欧米と同様に末期腎不全のサロゲートエンドポイントを採用することができる旨が記載された¹⁹⁾。現在、当該ガイドラインで提案されたサロゲートエンドポイントを用いた臨床試験が複数実施されている。2020年1月、臨床試験における腎不全の定義に関する国際会議(国際腎臓学会)が開催され、筆者も議論に参加し、末期腎不全のサロゲートエンドポイントに関する国際的なコンセンサスが確認された²⁰⁾。このように、海外規制当局の動向も踏まえて、臨床評価ガイドラインを作成・改定していくことは、国際共同治験の実現可能性を高めるためのレギュラトリーサイエンスとして重要である。さらに現在では、同じくAMED研究班(南学班)によって、より早期のCKD患者を対象とした臨床試験のエンドポイントについても検討が進められており、筆者もPMDAの専門委員の立場で参画している。

臨床研究論文の批判的吟味

—レギュラトリーサイエンスの視点から

2020年に腎性貧血を有する血液透析患者を対象としたロキサデュスタットの国内第III相比較試験の論文が報告された²¹⁾。実薬対照の非劣性試験として、主要評価項目の非劣性については適切に記載されていたが、サブグループ解析の結果、炎症を有する患者において、ロキサデュスタット群では試験後半の投与量が減少したため、炎症を

有する患者ではロキサデュスタット方が対照薬よりも優れると報告されていた。データを読み解くと、ロキサデュスタット群は対照薬からの切替え後にHb値が目標範囲を超えて上昇する症例が多く認められたため、試験後半に投与量を減量する必要があったと考えられた。このことから、ランダム化比較試験のサブグループ解析の解釈には常に注意が必要であるとの警鐘を鳴らすLetter to the editorを寄稿した²²⁾。また、2019年に日本透析医学会のデータを用いた大規模な後向き観察研究の結果が報告され、著者らは複数の変数モデルを用いた多変量解析を駆使して、長時間作用型赤血球造血刺激因子製剤(Erythropoiesis-Stimulating Agents: ESAs)は短時間作用型ESAsより死亡リスクが増大させると結論した²³⁾。しかしながら、この死亡率の差は、治療選択バイアスによって生じた両群間のESA抵抗性の違いによるものと推定された。このことから、有意差が付きやすい大規模観察研究では適切にバイアスを処理できないと誤った結論を導く恐れがあることを指摘した²⁴⁾。治験・臨床研究論文の報告の適切性を検討することもまた、レギュラトリーサイエンスの一つと言えよう。

アカデミアによる開発

—レギュラトリーサイエンスを活用する

医薬品等の研究開発において、アカデミアの役割は極めて重要である。治験には、企業治験と医師主導治験がある。現在本邦では、医師主導治験は治験全体の約10%に過ぎないが、近年の米国では医師主導治験が企業治験を上回る勢いで増加している。本邦において、医薬品等の研究開発を推進するためには、AMED研究費の拡充による医師主導治験の活性化が真っ先に必要と思われるが、ここではアカデミアの立場で、どのようにレギュラトリーサイエンスを活用して開発を進めるべきか考えてみたい。

医薬品等の研究開発を進めるためには、レギュラトリーサイエンスの視点から薬事承認への道筋・方法論を見定めることが何よりも重要である。AMEDや企業と組んで治験を計画するのが王道

であるが、学会からの開発要望等に基づく公知申請の活用や早い段階で医薬品シーズを特許申請して製薬企業にバトンタッチすることが選択肢となる場合がある。次に、実現可能性を踏まえた適切なゴールを設定することが重要である。薬事承認へ向けた取り組みの中で必要になるエビデンスが様々であるように大小様々なゴールが存在する。また、製薬企業の協力が得られにくい希少疾病領域は、アカデミアが積極的に公的資金を活用して医師主導治験に取り組む必要がある。アカデミアが協力して Proof of Concept 試験を実施し、良い試験成績が得られれば、企業の協力も得やすくなる。さらに、医療機器開発は、医療現場のアイデアを活用しやすく、医薬品開発と比べると承認申請の要求レベルが低いいため、アカデミアにとって取り組みやすいといえる。この他に、前述したように臨床評価ガイドラインを策定して、適切なエンドポイントを規制当局に提案することもアカデミアの重

要な役割である。大学や研究所等のアカデミアに設置されている Academic Research Organization 機能（臨床研究推進センターに相当）を活用して、どのように有効性及び安全性を示すか試験デザインを考え、PMDA に相談に行きたい。

おわりに

薬事規制当局の経験と研究活動を踏まえて、レギュラトリーサイエンスについて概説した。本稿によって、レギュラトリーサイエンスの多様性や面白さを少しでも伝えることができれば、望外の喜びである。

筆者の所属する臨床研究推進センターは、企業治験実施、臨床研究支援、教育を柱として、治験・臨床研究の推進を目指している。小野寺理臨床研究推進センター部長及び富田善彦病院長のご指導の下、様々な取り組みを始め（表2）、2022年7

表2 新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センターの新たな取り組み

名 称	内 容
臨床研究支援パッケージコンテスト (2022年4月) ※ 病院主導による	若手研究者による臨床研究の計画、実施、評価、報告のために必要な経費を病院が負担する。臨床研究推進センターの研究支援機能を活用して、新潟大学医歯学総合病院の臨床研究のレベルアップ及び臨床研究論文数を増やす。
Best Case Report Contest (2022年4月) ※ 病院主導による	若手研究者による臨床研究を奨励するために、新潟大学医歯学総合病院から発表された若手研究者の症例報告論文の中から特に優秀なものを病院長が表彰する。
初期臨床研修プログラム選択コース化 (2022年4月)	初期臨床研修プログラムの「選択コース」として、臨床研究推進センターを選択可能として、臨床研究に関する教育の機会を提供する。臨床研究デザイン、研究規制・研究倫理、治験の意義や方法論、医薬品医療機器等の開発論、レギュラトリーサイエンス、論文の批判的吟味等を教育する。
臨床研究ヒヤリ・ハット報告 (2022年4月)	臨床研究上のヒヤリ・ハット事例（例えば、研究責任医師・分担医師以外による同意取得等）を把握して、リスク管理及び研究者教育に活用する。
RS 研究室の設置 (2022年7月)	スタッフが自ら臨床研究及びレギュラトリーサイエンス研究を行う。センターが協力している臨床研究の論文文化を支援する。
大学院医歯学総合研究科 「臨床研究・レギュラトリーサイエンス学分野」 の設置 (2023年4月予定)	医薬品医療機器等の薬事規制や医療政策に関する研究、医薬品医療機器等の開発促進及び承認審査に関する研究／ドラッグ・ラグに関する研究、臨床研究における有効性及び安全性の評価尺度に関する研究、臨床研究のデザイン、実施、評価、報告の適切性に関する研究、リアルワールドデータに基づく医薬品適正使用に関する研究等を行う。

月に部門再編を行い、組織目標を刷新した。今後は、治験・臨床研究の質と量の増強を図り、レギュラトリーサイエンスを推進して、大学発の薬事承認に挑戦したい。

謝 辞

PMDAで勤務する機会を与えてくださった東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科の南学正臣先生及びレギュラトリーサイエンスを指導してくださったPMDAの伊熊睦博先生に感謝致します。また、その他ご指導、ご協力いただいた多くの先生方と仲間たちに感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Kondo T, Hayashi Y, Sato J, Sekine S, Hoshino T, Sato D. Evolving Vision of Regulatory Science in the Global Medical Community. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 107 (1) : 136-9.
- 2) Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383 (15) : 1436-46.
- 3) 新医薬品の承認品目一覧：独立行政法人医薬品医療機器総合機構；[Available from: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>].
- 4) Lara J, Bujar M, McAuslane N. New drug approvals in six major authorities 2012-2022: Focus on Facilitated Regulatory Pathways and Internationalisation. *R&D Briefing* 85 [Internet]. 2022.
- 5) Downing NS, Zhang AD, Ross JS. Regulatory Review of New Therapeutic Agents. *N Engl J Med.* 2017; 376 (26) : 2598.
- 6) Tanaka M, Idei M, Sakaguchi H, Kato R, Sato D, Sawanobori K, et al. Evolving Landscape of New Drug Approval in Japan and Lags from International Birth Dates: Retrospective Regulatory Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109 (5) : 1265-73.
- 7) Fujiwara Y. To Boost Japan-first Medical Product Approvals ~PMDA Now Looks at Next Steps~. In: Executive C, editor.: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*; 2020.
- 8) Haydock I. PMDA Eyes More Japan-First Approvals In Access Push. *Pink Sheet.* 2020 11/27/2020.
- 9) Tanaka M, Idei M, Sakaguchi H, Kato R, Sato D, Sawanobori K, et al. Rationales of delay and difference in regulatory review by Japan, the USA and Europe among new drugs first approved in Japan. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87 (8) : 3279-91.
- 10) Tanaka M, Ikuma M, Asakura W, Fujiwara Y. The PMDA Perspectives on New Oral Prolyl Hydroxylase Domain Enzyme Inhibitors for Renal Anemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 111 (2) : 358-61.
- 11) Provenzano R, Szczech L, Leong R, Saikali KG, Zhong M, Lee TT, et al. Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent CKD: Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16 (8) : 1190-200.
- 12) Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med.* 2021; 384 (17) : 1589-600.
- 13) Tanaka M, Idei M, Sakaguchi H, Kato R, Sato D, Sawanobori K, et al. Achievements and challenges of the Sakigake designation system in Japan. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87 (10) : 4027-35.
- 14) Chatzimanouil MKT, Wilkens L, Anders HJ. Quantity and Reporting Quality of Kidney Research. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30 (1) : 13-22.
- 15) Deo A, Schmid CH, Earley A, Lau J, Uhlig K. Loss to analysis in randomized controlled trials in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58 (3) : 349-55.
- 16) Tanaka M, Ikuma M. The PMDA's view on the limited pipeline of nephrology drugs in Japan. *Kidney Int.* 2021; 100 (1) : 241-2.

- 17) Linde PG, Archdeacon P, Breyer MD, Ibrahim T, Inrig JK, Kewalramani R, et al. Overcoming Barriers in Kidney Health—Forging a Platform for Innovation. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27 (7) : 1902-10.
 - 18) Baigent C, Herrington WG, Coresh J, Landray MJ, Levin A, Perkovic V, et al. Challenges in conducting clinical trials in nephrology: conclusions from a Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017; 92 (2) : 297-305.
 - 19) 南学正臣ら. 腎領域における慢性疾患に関する臨床評価ガイドライン. *日腎会誌*. 2018; 60 (2) : 67-100.
 - 20) Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S, et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int*. 2020; 98 (4) : 849-59.
 - 21) Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (7) : 1628-39.
 - 22) Tanaka M, Shinohara K, Ono A, Ikuma M. Role of Roxadustat for ESA-Resistant Renal Anemia? -Read with Caution. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (11) : 2737.
 - 23) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30 (6) : 1037-48.
 - 24) Tanaka M, Shinohara K, Ono A, Ikuma M. ESA Resistance May Be a Potential Confounder for Mortality among Different ESA Types. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30 (9) : 1772.
-