JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	社会的ライフサイクルから見るオーファンドラッグの研究開発と患者参画
Author(s)	吉澤，剛；西村，由希子
Citation	年次学術大会講演要旨集，31：78-81
Issue Date	2016-11-05
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/13908
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

JAIST
JAPAN
ADVANCED INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY

Japan Advanced Institute of Science and Technology

１Ｃ０４

社会的ライフサイクルから見るオーファンドラッグの研究開発と患者参画

○吉澤剛（阪大），西村由希子（東大，NPO 法人 ASrid）

1. はじめに

2014 年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が制定され、希少・難治性疾患（以下、希少疾患）患者に対する医療費助成に関して公平かつ安定的な制度の確立を目指して、個々の医療技術の臨床効果や経済評価、社会的影響を多面的に検討することが期待されている。こうした研究アプローチはヘルステクノロジーアセスメント（HTA）として知られるが、HTA の概念や実践にかかる問題に加え、それを希少疾患分野に適用する際の困難もある。本稿では「社会的ライフサイクル」という用語の導入とともに、二重の問題構造を明らかにし、わが国における解決に向けた方途を探りたい。

2. OD のライフサイクルを考える

製品のライフサイクルは、上市から販売終了まで一般的に導入期、成長期、成熟期、衰退期という推移をたどり、企業はライフサイクルマネジメント（LCM）において製品の価値を最大化し、売上の拡大や製品寿命の延長を図る。医薬品の場合、研究開発費の増大に反して新薬の開発が困難になってきたことを背景に、LCM への期待が大きくなってきている。LCM の具体的な戦術として、適応拡大、投与経路の変更、配合剤、剤形の変更、エビデンス構築、用法・用量の変更、製剤形態の変更、容器・包装形態の変更などがある。これらの戦略はエビデンス構築を除けば、いずれも製剤研究に深く関わる（落合 2011）。ただし、先発品メーカーが新薬の急激すぎる立ち上げや、行き過ぎたジェネリック医薬品対策、特許期間の延長など市場対策を重視した LCM を展開すると、当該製品の売上のみならず業界全体に悪影響を及ぼすおそれもある（中村 2011）。

LCM に加え、市場ターゲットの変更という企業戦略もある。ブロックバスターを失った医薬品業界は、近年、ニッチな市場に展開せざるをえなくなった。その市場ターゲットの一つが、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ; OD）である。ところが、OD は患者数の少なさゆえに、安全性や有効性を立証するための科学的エビデンスが少ないか、あるいはまったくないという問題がある（cf. Forman et al. 2012）。国際的に見ても、OD 政策は OD の社会的価値の明示化や、薬価・償還制度の見直し、研究の優先順位づけ、他の医療政策との調整などに課題を抱えているとされる（Drummond & Towse 2014; Issacs 2014; Rosenberg-Yunger et al. 2011）。

OD の経済的ライフサイクルについての既存研究は散見されるが（Grabowski & Vernon 2000; Schey, Milanova & Hutchings 2011）、上記のような OD 特有の事情を考慮し、患者の見解やニーズ、希少疾患に関する倫理的問題など、社会的・公共的価値の政策的・市場的反映に関する議論は数少ない。しかし、カナダが 2012 年に公示した OD の規制的フレームワークでは、上市前後に幅広いエビデンスを考慮することをライフサイクル・アプローチと称している。これは、医薬品規制において adaptive licensing もしくは adaptive pathways と呼ばれるアプローチの一つとされ（Baird et al. 2014）、エビデンスを揃える負担を上市前から上市後に、健康や財政的リスクを社会側にシフトさせることで、医薬品の早期承認を進めることを狙いとする（Eichler et al. 2012; Eichler et al. 2015）。だが、ライフサイクル・アプローチは adaptive pathways のような規制当局や製薬企業の視点ではなく、患者の視点を重視する。ライフサイクルにおけるどの段階でも患者からのインプットがありえ、また、それを制度的に担保するための政策フレームワークの検討が求められる（Menon et al. 2015）。したがって、ここで提唱する社会的ライフサイクルとは、医薬品の研究開発から治験、承認、上市、販売終了にいたるまでのプロセスだけでなく、それを社会的に支えるための関係者や患者、一般市民の関わり、中間機関のあり方をも視程に収める研究フレームワークである。そして、この社会的ライフサイクルをアセスメントすることは、HTA の概念や実践への新たな挑戦として捉えられる。

3. HTA とは

テクノロジーアセスメント（TA）は、技術の社会的影響を予見・評価することで社会的意思決定を支援するアプローチである。TA は 1972 年に米国連邦議会技術評価局（OTA: Office of Technology Assessment）として制度化された。HTA という用語も 1967 年頃から議会で用いられていたが、実際の活動は 1975 年に OTA が医療部門を設置したことに始まる。これは、1965 年に高齢者を対象としたメディケイド（Medicaid）が成立し、国民の医療へのアクセスが著しく改善された一方で、医療費の増大が問題となったことが背景にある。OTA における

HTA は有効性に主眼を置き、医療部門では新しい医療技術の有効性とコスト効率に関するエビデンスを統合して医療政策に役立てることを目指した（Banta 2003）。これにより、HTA は費用対効果による経済的評価を中心とし、より直接的な政策形成に影響を与えるという、TA とは異なるアプローチとして独自に発展していくこととなる。1985 年頃からは欧州でも同様の HTA 機関が必要であると認識され、オランダやスウェーデンでは制度化が行われた。1990 年代後半になると、各国 HTA 機関において、行政だけではなく医療従事者に対しても、より効率的な医療技術の方法を普及、推進させようとの動きが見られるようになる。それにつれて、小規模な医療技術やカウンセリングなどのソフトな技術も対象に含まれるようになった。日本でも、これまでに幾度となく HTA の必要性について議論が行われてきたが、諸外国に比べて政策化や研究発展、社会理解は立ち遅れている（畑中 2013）。

日本では、医療に関して 3 つのレベルで TA 的活動が実施されてきた（城山・吉澤・松尾・畑中 2010）。第 1 のレベルは、個別研究段階での科学的・倫理的評価であり、大学・研究機関等における倫理審査委員会や臨床試験のエビデンス評価として行われている。第 2 のレベルは、診療報酬制度における経済的観点を主とする評価であり、HTA の主たるターゲットでもある。わが国では「医療技術評価」という名称で知られ、2012 年度に創設された中医協の費用対効果評価専門部会で制度化の議論が進められてきた。2016 年度は診療報酬改定において試行的導入がなされている。第 3 のレベルは一般的な生命倫理的評価であり、総合科学技術会議、科学技術・学術審議会、国会等で行われてきた。

HTA は健康にかかわる広い意味での技術は軽視されがちで、効率と費用対効果による経済評価が強調されていると批判されてきた（Banta 2009）。そこで医療技術の社会的・倫理的課題をより考慮すべく、近年では HTA における患者や市民の関与が重要視されている（Chantler 2004; Coulter 2004; Menon & Stafinski 2011; Dipankui et al. 2015）。特に、OD に関する HTA では、希少疾患患者の存在を強く意識し、社会的価値や倫理的問題の考慮、そのための患者視点のエビデンス収集や新たな研究デザイン・分析が重要であるとされる（Drummond et al. 2007; Gericke, Riesberg & Busse 2005; Facey et al. 2010; Facey et al. 2014）。日本では難病法の制定を機に、OD 研究開発やその HTA、またそこにおける市民・患者参加の意義や当事者性による問題点の解明は社会的にも非常に需要が高まると想定されるが、学術的議論と実質的な取り組みや現場の認識との乖離が見られる。これは日本ばかりではない。ヒトゲノム計画を契機として 1990 年に米国で開始されたゲノム研究の倫理的・法的・社会的影響（ELSI）の研究プログラムは、その後、生命医科学分野を中心にした研究実践活動として一般的な名称となった。TA は技術と政策レベルが焦点なのに対し、ELSI は科学とプロジェクトレベルにあると単純に対比してみれば、HTA はこれら分析的な意思決定支援（assessment）とも異なる、評価（evaluation）の枠組みにある。科学技術政策では市民関与や参加型テクノロジーアセスメント（pTA）と呼ばれる市民参加型の公共的実践が、生命医科学分野における ELSI の研究や実務ではインフォームドコンセントや研究ポリシー策定などにおいて患者主導型の活動が広まるなか、こうした政策的・社会的・学術的文脈の違いによって HTA と TA、ELSI との間に分断が生じ、横断的に市民・患者参加を考える機会に乏しい。上記のレベルで言えば、HTA はおよそ第 2 レベルのみに焦点を当てているのに対して、第 1・第 3 レベルの活動は主に ELSI だと認識される。

2016 年 5 月、HTA の国際学会である HTAi の年次大会が東京で開催された（HTAi 2016）。HTA は、医療技術の保険収載の判断材料としての費用対効果評価であり、わが国ではとかく医療費削減のための一つのツールという認識に傾きがちである。かつて TA が「技術評価」という視点に押し込められていた時代からの教訓を踏まえるならば、より上流における俯瞰的・システム的分析と、患者や市民の有する公共的価値を交えた協働的な評価体制の構築がとりわけ重要になってくると見られる（cf. EFPIA Japan 2015）。すでに海外では、カナダ医薬品・医療機器審査機構（CADTH）や英国国立医療技術評価機構（NICE）、スコットランド医薬品コンソーシアム（SMC）など、患者の見解を取り入れる系統的プロセスが確立している HTA 機関があり（Wilsdon, Fiz & Haderi 2014）、CADTH をはじめ、英国バーミンガム大学、スペイン・バスク郡健康イノベーション研究財団（BIOEF）などでは、参加型プロセスに基づくホライズン・スキャニング（新興技術についての将来的な論点の洗い出し）という先進的な取り組みも見られる。

4. 患者参画を考える

創薬研究開発はその利用者が自分の生命や身体の安全に関わる重大な介入を受けるという意味で個人の利害が非常に高く、各利用者が重要なステークホルダーであるとも言える一方で、活動の専門性が高く、活動内容について理解が及ばない部分があるため一般市民的であるとも言える。特に希少・難治性疾患領域は、研究開発主体である製薬企業等がこれからの重要市場と位置づけ、患者に関わるデータを創薬研究開発に結びつける強い必要性を感じており、「患者中心の医療」の名の下に潜在的利用者に対する積極的なアプローチを開始している。患者自身も、自らの疾患に関わる情報が少ないため、当事者どうしが連携し合って知見を蓄え、医師や企業、政府に働きかけるために組織化を図ることがあるものの、ケアや福祉に視点が偏りがち

で、創薬研究開発に対する意識や理解が不足していたり、それに向けた理解促進や協働に向けた活動が十分に行えていなかったりすることが多い。

なぜ患者参画が重要か。そもそも、患者は自身の健康やウェルビーイングに影響を与える意思決定に関わる権利を有している。また、患者やその家族は当事者としての知識を有しており、政策や意思決定に資する。そのため、ケアやその成果の質を向上させることができる。意思決定過程に参画した患者は、その決定が合理的である限り、決定を受容しやすくなるだろう。のみならず、参画によって力をつけた患者はよりセルフケアに関心を持ち、より健康資源の利用に責任を持つようになると考えられる。特にこの領域では、患者数が少ないため疫学的アプローチを適用できない場合が多く、患者・家族・介護者などから生活実態を聞くことに価値がある。例えばプライマリーエンドポイントの設定やスケーリングに際しては、患者視点からのコメントが重要である。代替医薬品がない場合もあるため、リスクとベネフィットのバランスが一般医薬品の考えとは異なり、その点も当事者らに聞くべきことは多く、患者参画に十分な意義がある。

ここでポイントは、患者はそれぞれ個人として研究開発や政策プロセスにおける意思決定に参画するばかりではないということである。OD の社会的ライフサイクルを考えれば、OD 指定、治験や販売承認、市販後調査などの各フェーズにおいて患者からのインプットが期待されるが、各患者の能力や関心は異なるので、一人ですべてを担うよりも、患者会や患者支援団体などの組織化を通じて、特定のフェーズに注力したり、あるいは、ライフサイクル全体を俯瞰して適宜インプットを行ったりするといった戦略が望まれる。

患者は医療におけるユニバーサルアクセス、選択、そして質のケアを大事な価値だと見る（Bombard et al. 2011）。患者の参画は、研究者や政策立案者、医者などとは異なる第 4 のエビデンスとしての経験的知識をもたらすという議論があるなかで（Gough 2007; Head 2010; cf. Britten et al. 2015）、HTA における患者の視点はそうしたエビデンスの（しかも性質の劣る）一つとして見るのではなく、質的に異なる見識であるとする主張もある。そこでは、ステークホルダーが一堂に会する場において、彼らのストーリーが他のステークホルダーに与える影響を重視する（Staley & Doherty 2016）。これは医療におけるナラティブの尊重という系譜に連なる（斎藤 2012）。HTA がエビデンスに基づく医療（EBM）や費用対効果評価（CEA）という出自に囚われている限り、患者参画が道具的で表層的に終わる危うさを常に意識しておかなければならない。

5. 患者から市民へ

日本における HTA は揺籃期にあり、EBM や CEA に対する理解も覚束ない現状では、社会的・倫理的課題の考慮や患者参画などは性急すぎるのかもしれない。だが OD 研究開発や希少・難治性疾患患者を取り巻く課題を考えれば、順を追ったキャッチアップという余裕もなく、また、必要性もない。「評価」や「エビデンス」といった耳の痛い言葉を取り入れる機会に乗じて、それらの含意をいったん広げてみせることが必要である。隣接領域である ELSI や pTA ではまさにこうした取り組みを続けてきたのだから、少なくとも研究としては相互の知見や方法論を活用し、領域間を架橋していく姿勢が重要であろう。

ことに、OD という議題は HTA と ELSI、pTA を横断する試みとしてふさわしい。OD 分野における HTA の議論は、第 2 レベルの議論にとどまらない。というより、国内においてはそもそも、OD は少なくとも公的には HTA の対象にされていない。OD に対しては、患者視点からのエンドポイントの設定や、適切な検討に基づく薬価の決定、一般疾患とは異なるリスクとベネフィットの比較考量などが必要となり、このために患者参画は非常に重要であり、かつ、重きを置かれるべきである。ただ、希少疾患領域は難病法や OD に関する各種制度で保護されているとはいえ、一般疾患との関係において適切な創薬研究開発の発展や公費負担のあり方を考える上で、一般市民の関心や理解を促していくことは必須であろう。そのため、患者参画に閉じず、アドレシーとしての幅広い国民をどのように議論に巻き込むかも大事な論点となる。第 1 レベルの患者参画においては ELSI、第 3 レベルの市民関与として pTA、第 2 レベルのエビデンス構築として HTA。それらを適切に組み合わせることが、OD に対する社会的ライフサイクル・アプローチの目標である。

謝辞

本研究は科研費・基盤研究（B）「オーファンドラッグに関する参加型ヘルステクノロジーアセスメント」（16H05213）の一環として実施されているものである。

参考文献

落合康（2011）「患者視点の製剤開発とライフサイクルマネジメント」『ファルマシア』47 巻 1 号, 42-45 頁.

斎藤清二（2012）『医療におけるナラティブとエビデンス—対立から調和へ』遠見書房.

城山英明・吉澤剛・松尾真紀子・畑中綾子（2010）「制度化なき活動—日本における TA（テクノロジーアセスメント）及び TA 的活動の限界と教訓」『社会技術研究論文集』7 巻, 199-210 頁.

中村洋（2011）「医薬品のライフサイクルマネジメントの適正『活用』」『ファルマシア』47 巻 1 号, 52-56 頁.

畑中綾子（2013）「日本における『HTA（医療技術評価）』の歩み」鎌江伊三夫・林良造・城山英明監修『医療技術の経済評価と公共政策—海外の事例

と日本の進路』じほう, 32-44 頁所収.
Baird, L.G. et al. (2014) 'Accelerated access to innovative medicines for patients in need', *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **96**(5): 559-571.
Banta, D. (2003) 'The development of health technology assessment', *Health Policy* **63**(2): 121-132.
Banta, D. (2009) 'What is technology assessment (TA)?', *International Journal of Technology Assessment in Health Care (IJTAHC)* **25**(S1): 7-9.
Bombard, Y., Abelson, J., Simeonov, D. & Gauvin, F-P. (2011) 'Eliciting ethical and social values in health technology assessment: a participatory approach', *Social Science & Medicine* **73**(1): 135-144.
Britten, N. et al. (2015) 'Patient involvement in drug licensing: a case study', *Social Science & Medicine* **131**: 289-296.
Chantler, C. (2004) 'Health-care technology assessment: a clinical perspective', *IJTAHC* **20**(1): 87-91.
Coulter, A. (2004) 'Perspectives on health technology assessment: response from the patient's perspective', *IJTAHC* **20**(1): 92-98.
Dipankui, M.T. et al. (2015) 'Evaluation of patient involvement in health technology assessment', *IJTAHC* **31**(3): 166-170.
Drummond, M. & Towse, A. (2014) 'Orphan drugs policies: a suitable case for treatment', *European Journal of Health Economics* **15**(4): 335-340.
Drummond, M.F. et al. (2007) 'Assessing the economic challenges posed by orphan drugs', *IJTAHC* **23**(1): 36-42.
Eichler, H-G. et al. (2012) 'Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval', *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **91**(3): 426-437.
Eichler, H-G. et al. (2015) 'From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients', *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **97**(3): 234-246.
EFPIA Japan (2015) *EFPIA Viewpoint: Health Technology Assessment (HTA) Application in Select Markets and Implications for Japan*.
Facey, K. et al. (2010) 'Patients' perspectives in health technology assessment: a route to robust evidence and fair deliberation', *IJTAHC* **26**(3): 334-340.
Facey, K. et al. (2014) 'Generating health technology assessment evidence for rare diseases', *IJTAHC* **30**(4): 416-422.
Forman, J. et al. (2012) 'The need for worldwide policy and action plans for rare diseases', *Acta Pædiatrica* **101**(8): 805-807.
Gericke, C.A., Riesberg, A. & Busse, R. (2005) 'Ethical issues in funding orphan drug research and development', *Journal of Medical Ethics* **31**(3): 164-168.
Gough, D. (2007) 'Weight of evidence: a framework for the appraisal of the quality and relevance of evidence', *Research Papers in Education* **22**(2): 213-228.
Grabowski, H.G. & Vernon, J. (2000) 'The distribution of sales revenues from pharmaceutical innovation', *Pharmacoeconomics* **18**(S1): 21-32.
Head, B.W. (2010) 'Reconsidering evidence-based policy: key issues and challenges', *Policy and Society* **29**(2): 77-94.
HTAi. (2016) Health Technology Assessment international 2016 Annual Meeting, Tokyo. http://www.htai.org/meetings/annual-meetings/htai-2016-tokyo.html
Isaacs, D. (2014) 'Ethical dilemmas about orphan drugs for orphan diseases', *Journal of Paediatrics and Child Health* **50**(4): 249-250.
Menon, D. & Stafinski, T. (2011) 'Role of patient and public participation in health technology assessment and coverage decisions', *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* **11**(1): 75-89.
Menon, D., Stafinski, T., Dunn, A. & Wong-Reiger, D. (2015) 'Developing a patient-directed policy framework for managing orphan and ultra-orphan drugs throughout their lifecycle', *Patient* **8**(1): 103-117.
Rosenberg-Yunger, Z.R.S., Daar, A.S., Thorsteinsdóttir, H. & Martin, D.K. (2011) 'Priority setting for orphan drugs: an international comparison', *Health Policy* **100**(1): 25-34.
Schey, C., Milanova, T. & Hutchings, A. (2011) 'Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010-2020', *Orphanet Journal of Rare Diseases* **6**:62.
Staley, K. & Doherty, C. (2016) 'It's not evidence, it's insight: bringing patients' perspectives into health technology appraisal at NICE', *Research Involvement and Engagement* **2**:4.
Wilsdon, T., Fiz, E. & Haderi, A. (2014) *A Comparative Analysis of the Role and Impact of Health Technology Assessment: 2013 – Final Report*. CRA Project No. D19197-00, Charles River Associates.