

題にしても、議論の本質は、新技術の評価の困難さであり、新技術のリスク評価の困難さであって、新薬の登場自体を忌み嫌うものではむしろない。ただし、たとえばヒトクローン技術をめぐって最近地球規模で議論が巻き起こっているとおり、科学技術の進歩とそれに伴う倫理的諸問題が、新薬の世界とまったく別世界であるわけではなく、その意味での社会的な議論が今後ますます重要になってくるのは当然である。

医療ニーズという観点から、新薬を社会・消費者がこれまでと同様に求め続けることには今後も（おそらく）変わりがなく、製薬企業も当然そのようなニーズに応えるために新薬を開発し続ける。今回のゲフィチニブのような議論が生じれば話は別だが、そうでなければ、ゲノム創薬技術に基づく新薬が登場したとしても「良い薬がまた一つ増えたようだ」という程度の認識を広く社会の構成員に与えるにすぎない可能性もある。特に非致死的で長期予後の疾患を治療対象にした薬剤ではそうした結果となる可能性が高い。

このように、新医療技術や新薬に関しては、評価・判断の困難さを背景としたある種漠然とした不安が社会にある一方で、その科学的な成果は社会の構成員にかなり無邪気に享受されているという二面性がある。このような成果物をどのように評価すべきか、評価の際に求められる観点はどのようなものが考えられるかを明らかにする必要がある。

次節以降で、まずは主として効率性 (efficiency) の観点から、その後分配の観点からこの問題を議論することとするが、そのためにはこの後の話の前提を整理しておかねばならない。

まず第 1 に、世の中は創薬技術者を中心に回っているのではないという点を認識する必要がある。新しい創薬技術から生み出される医薬品は、患者がそれを消費することではじめて価値あるものとみなされる。供給者 (supplier) の理屈で

はなく消費者 (consumer) の理屈が先にあるのは当然で、新医療技術の社会における価値はまずこのような視点から評価が行われなければならない。ただし、供給者の側の効率性の向上（たとえば開発に要する費用の減少）は、社会的効率性に関する重要な判断要素（必要条件）である。

第 2 に、第 1 の前提を踏まえると当然ではあるが、創薬技術の評価は社会全体の視点に立つて行わなければならない。社会全体の視点に立つとは、特定の登場人物のみに注目したり特定のできごとのみを評価するのではなく、世の中の人々に変化として生じたことはあまねく拾っていく立場をとることである。

第 3 に、新医療技術は社会のさまざまな制約や規制のもとで開発され、用いられるという点である。医薬品の開発・販売を直接に規制するのは薬事法であるが、それ以外にも医療法、医師法、薬剤師法といった医療関係の法律から特許法などの技術関係の法律に至るまで、関係する規制は数多くある。また健康保険法のように医療制度における経済的側面の規制を行う法律もある。法律のみならず、社会・医療における慣例も無視できない。こうした規制環境をとりあえずは所与の条件として新技術の評価を行うべきであろうが、長い目でみるとこれらの規制もまた変化してあたりまえである。ゲノム創薬時代に即した政策提言が求められている。

第 4 に、技術の進化の方向は誰にも正確には予測できず、技術を受容する社会（制度、経済、疾患、患者など）が今後どのように変容していくのかもはっきりとはわからない。その意味でわれわれは不確実さ (uncertainty) のなかでの議論や意思決定を強いられることになる。不確実さや仮定のうえでの話を進めることに理科系の読者はフラストレーションを覚えるかもしれないが、これは現実を誠実に把握しようとする際にとるべき態度ではある。

話の前提をこのように整理したうえで、次節以降では主として効率の観点からゲノム創薬技術が社会にどのような影響を与えるかを考えてみたい。

変化しつつある臨床開発のコスト・エフェクティブネス—「効率」の観点から

ゲノム創薬が医療にどのような影響を与えるかをわかりやすく説明するために、まずは時間軸に沿って何がかわるのか、何が起こるのかを示すことにする。表 13-2 がその要約である。

創薬技術が社会に与える影響は、大きく 2 つの話に分けて論ずることができる。

まずは、企業と研究者が医薬品の研究開発を行い、実用化・商品化するまでの段階である。表 13-3 では「医薬品研究開発における流れ」がこれにあたる。この段階での社会的費用と便益を考えることは、研究開発 (research and development: R&D) における費用と利益をどう考えるかというきわめて普遍的な問題を考えることでもある。もちろん基礎研究によって得られた科学的知見の価値を試算することは実際そう簡単ではない。具体的な金額への換算を試みる以前に、その価値は商品化されないと発生しないものなのか (商品化されるとして将来のその商品の価値)、あるいは科学的知見というものは存在するだけで価値があるとすべきか (存在価値) といった評価の考え方自体で、さまざまな見解があると思われる。しかしここではそのような分析の枠組や方法論には深く立ち入らずに、基礎研究には社会的価値があることを認め (このことを疑う現代人はさすがにいないだろう)、その大きさを何らかの手法で測定あるいは推測できるものとする。

創薬新技術によって生まれた医薬品の研究開発が成功して、商品化・実用化されたとする。するとその先にあるのは実際の医療における医薬品の活用の段階である。表 13-2 には「医療におけ

る流れ」として示した。この段階では医療の経済分析でよくみかける直接および間接費用、医学上の「効果」(effectiveness) の価値の評価を行うことができる。

「効率」(efficiency) を論じるときのわれわれの主な興味は、こうして社会全体で集められた費用と利益がトータルでプラスになるかという点である。この問いかけに対する答は、技術信奉楽観主義者が信じるほど自明ではない。

1. 研究開発段階における新技術の評価

まずは社会でのニーズ (needs) が医薬品開発の出発点となる。ニーズとは治療に対する必要性のおおざっぱな言い方であり、経済的な需要とはむしろ異なる概念である。それと同時期に何らかの技術革新 (innovation) があったとする。あるいは他分野の技術革新の成果を転用 (spin-off) できる状況にあったとする。「ニーズが先か技術が先か」という議論はともかく、両方が (偶然にあるいは必然的に) そろうことで医薬品開発の動きが現実化する。

まず、新規技術の影響は医薬品の発見の段階に現れる。新薬の候補物質をどれだけ効率的に (安あがりに) 発見できるかの試みは、スクリーニングの効率化などとしてゲノム創薬時代のはるか前から営々と行われてきたわけだが、ポストゲノム時代を迎えた現在、質的・量的に飛躍的な進化を遂げつつある。

ゲノム創薬の典型的な流れにおいて最終的な開発候補化合物を見出すまでには、個々の疾患領域における標的分子の探索、標的分子のバリデーション、化合物のスクリーニング、リード化合物の最適化という一連のステップを経ることになる。さらにこのステップに用いられる方法論として、遺伝子多型解析、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析、比較ゲノム解析などが適用される⁹⁾。

表13-2 創薬技術の進歩を反映した社会的費用 (cost : C) と便益 (benefit : B) の考察の枠組
(時間軸でみた場合)

1. 医薬品研究開発における流れ	2. 医療における流れ	社会的費用 (C)	社会的利益 (B)
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">社会背景</div> <p>社会・医療の needs : seed 技術の発見や innovation</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">企業・患者・健康人</div> <p>discovery 個々の医薬品の基礎的研究</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">企業・試験医師・患者・健康人</div> <p>臨床試験</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">企業・規制当局</div> <p>申請, 審査, 承認</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">企 業</div> <p>市販</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>市販後調査</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">健康人・医師</div> <p>受診</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>遺伝子診断</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>予防治療</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>治癒・改善; 発症</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center;">患者・医師</div> <p>罹患・発症</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>診断 (含遺伝子診断)</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>治療</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>治癒・改善; 無効・再治療</p>	<p>△研究費用 (C1)</p> <p>△臨床開発費用 (C2)</p> <p>△承認審査費用 (C3)</p> <p>△流通費用 (C4)</p> <p>△情報伝達費用 (C5)</p> <p>△調査費用 (C6)</p> <p>△受診費用 (健康人) (C7)</p> <p>△診断費用 (健康人) (C8)</p> <p>△治療費用 (C9)</p> <p>△副作用など発現 (C10)</p> <p>△受診費用 (C11)</p> <p>△診断費用 (C12)</p> <p>△治療費用 (C13)</p> <p>△副作用など発現 (C14)</p>	<p>△科学的知見 (見つからなかった新薬候補の発見; B1)</p> <p>△科学的知見 (B2)</p> <p>△「治療効果」(被験者) (B3)</p> <p>△調査結果を踏まえた tune-up (B4)</p> <p>△予防した疾患費用 (B5)</p> <p>△診断の確度・精度の向上 (B6)</p> <p>△治療効果 (B7)</p> <p>△開発期間 (利益が生じるまでの期間) 短縮 (B8)</p>
合計		¥ ???	¥ ???

△: 比較すべき対照 (たとえば現在の技術レベルにおける費用や便益) からの変化

「こうした方法を用いることでこれまで発見することのできなかった新薬の候補化合物を見つけることができる」のであれば、これはむしろ正の便益としてカウントされる（表 13-2 で $\Delta B1 > 0$ ）。なお表 13-2 における費用と便益は、いずれも現在の技術レベルにおける費用や便益と比較しての変化 Δ を示す。しかし一方で、そのための費用（費やされる資源）もこれまでと比べて著しく大きくなっていることであろう。もし「最終的に見出される候補化合物自体は本質的に変わらない」のであれば（さらにその後の開発過程がまったく同じだとすれば）、ここでの研究費用が減少すること（ $\Delta C1 < 0$ であること）が社会的効率性の指標となる。

基礎研究として前臨床試験の毒性試験や規格・安定性試験まで含めるとすれば、承認申請のための薬剤特性の確認として要求されているそれらの試験の実施費用が変化するかどうかは微妙である。問題はむしろ、2002 年に国会を通過した薬事法改正案にみられるとおり、ある種特異な物性を有する薬剤や生物学的製剤に対する規制要件そのものが大きく変化していく可能性が高く、したがってこの段階での費用は規制当局側の新規物質に対するリスク評価次第であることである。

臨床試験における費用（ $\Delta C2$ ）は、わが国の現状の研究開発基盤を前提とすると増加する可能性が高い。薬剤の開発が治療のテーラーメイド化の方向に向いており、開発全体における被験者の総数が減ることは十分考えられる。しかし一方で、適格性のある被験者を適切なタイミングで集めるためのしくみが、わが国において急に整備されるとは考えがたい。背景として、たとえば米国と比較したときに国民全般の臨床試験に対する知識レベルや好意が低いことも、臨床開発費用が増加すると考える理由である。なおこの点に関して、ヒューマンサイエンス振興財団報告書「ゲノム科学の進展と医薬品開発環境の変化」（2002 年）は、

主として海外企業との国内企業の競争の観点から、行政主導による臨床研究基盤の共有化が必要と提言している。

臨床試験段階での社会的便益は、得られる科学的知見、すなわち臨床試験成績をまとめた総括報告書そのもの（あるいは学術論文）にかかわるものであり、新たな技術を反映した薬剤の開発の成果が、そうでない従来の薬剤の開発の成果に比して、どの程度価値として上回るか（ $\Delta B2$ ）というものである。ただし先述のとおり科学的知見自体の価値を見積もることは容易ではない。

さらに臨床試験は実験であるとはいえ、その実施によってもたらされる被験者への利益を無視することはできない¹⁰⁾。特に治験がこれまで治療薬がない分野で行われている場合や、また、疾病の進行が不可逆かつ急で厚生労働省の承認審査を待つことができない患者にとっては、試験に参加することそのものの価値（治験薬により治療効果が得られることへの期待、 $\Delta B3$ ）は大きいものである。

ここまで得られた前臨床・臨床試験のデータが薬剤の有効性（efficacy）と安全性（safety）を支持すると判断される場合には、企業は承認申請を行うわけだが、規制当局の審査にかかわる費用（審査担当者などのリソース）は新薬を世の中に出すための社会的費用である（ $\Delta C3$ ）。薬剤の特性が複雑になるにつれて審査に要する費用は間違いなく増加する。ただし、この予想される費用増を受けて、現実問題として規制当局側がどの程度の人的配分を行うのかは、審査担当部門の独立行政法人化に伴っての検討課題であろう。

めでたく承認にたどり着いた新薬については、それを市販するための費用（たとえば流通費用）が発生する（ $\Delta C4$ ）。同時に薬剤の特性を伝達するための情報伝達費用（ $\Delta C5$ ）も生じる。かかる費用が増加するかどうかは薬剤の特性次第だが、一般的には承認内容がややこしくなるにつれて、

これらの費用も増加すると考えるのが自然である。市販後調査など、承認内容をより適切なものにする (tune-up) ための調査や追加臨床試験の実施も、テーラーメイド化された薬剤については特にその必要性が増すと予想され、その費用もそれに合わせて増加するだろう (△C6)。

近年、提出されたデータの入手可能性の実際上の限界 (例：オーファンドラッグにおいては十分な症例数を集積することは困難) を考慮して、薬事法上の条件を付して承認が付与されることが少なからずある。本章で筆者らが想定しているような新薬で、たとえば薬効評価の際に enrichment (治療に対する効果が出やすいように対象被験者を選択すること) が行われ、特殊な特性を有する被験者でのみ有効性を検証したような場合に、その患者集団と本質的に同じだが微妙に異なる患者集団に対して、適用範囲を広げること考えるのはきわめて自然な流れである。そうした市販後調査や市販後臨床試験の結果、薬剤の適用が広がっていく可能性は高い (△B4)。

創薬技術が進化した場合に、そうでない場合に比べて研究開発費用がどの程度増加 (もしかしたら減少) して、どの程度の利益の増加 (もしかしたら減少) を生むのかを整理すると、以上のようなになる。どうもここまでのところでは、技術の進歩に伴う費用の増加に見合った社会的便益の増加が見込めるかどうかの判断はなかなか難しいかもしれない (ただし科学的知見の評価をどう考えるか次第ではある)。

2. 実際に医療を提供する段階における

新技術の評価

ここからはゲノム創薬により生まれた新医薬品が、実際に患者に投与される状況を念頭において創薬技術の進歩の評価を行う。読者は引き続き表 13-2 を参照いただきたい。

この段階における医薬品の評価は、よく知られ

ているとおり、医薬経済学においてときどき使われている費用便益分析 (cost-benefit analysis) の方法を用いることにより可能である。なお、世界的には医薬品の経済評価データの提出が義務づけられているオーストラリアなどで、個々の医薬品の償還リストへの採用を決定する際にこうした方法 [正確にいうと大勢は便益を効果 (たとえば生存年) で表した費用効果分析 (cost-effectiveness analysis)] での評価も行われているが、日本ではこのようなデータの使用が新薬の保険収載あるいは承認審査の際に積極的に使用されるには至っていない¹¹⁾。

さて、これまでの薬剤においてあまり登場することのなかった費用と便益が表 13-2 には記されている。(一見)健康人に対する予防的治療あるいは発病予防である。

薬理ゲノミクスが高度に普及する時代になると、健康人の定義はきわめて曖昧になる。一見健康にみえても複数の疾患リスク遺伝子を有していることがわかっているヒト、時限爆弾のように年齢を重ねるにつれ発現する可能性のある高齢者疾患関連遺伝子 (たとえば今研究が行われている中性脂肪値、骨密度に関係するもの) を有していることがわかっているヒトが、近い将来、健康人と定義されるかどうかは微妙かもしれない (では逆に、最近報告されている長寿の遺伝子をもっていないヒトは、すべてを不健康人とよばなければならないのかといわれると、これにはさすがに違和感をおぼえるが¹²⁾。

定義はともかく、少なくとも外見上は疾患を発現していないヒトが病院を訪れ、遺伝子診断により自分の潜在的な異常を発見して、当該異常に対する予防的治療を行うことが可能となった場合、その「患者」は表 13-2 に示した流れの「治療」を受け、そのことにより疾患の発現を未然に防ぐことになる。遺伝子診断はそれが使われる場面に応じて、出生前診断、新生児スクリーニング、保

因者診断，発症前診断（浸透率の高い遅発性の常染色体優性遺伝病の場合で陽性，すなわち将来の発症を意味する場合），予測的診断（多因子疾患の場合で陽性でも必ずしも発症するとは限らない場合，易罹患性診断ともよばれる）などと使い分けられる¹³⁾。

実はここで生じる費用の一部（ $\Delta C7$ ， $\Delta C8$ ）と類似の費用は，たとえば健康診断の実施という形で，現在の医療供給体制においても治療薬の有無とは無関係に発生している。問題は社会的にどちらのほうがかかるか，どちらのほうが高い精度で「患者」を選択できるかであるが，近い将来において精度の低い健康診断がすべて廃止されることはないであろうし，現状との比較で考えるかぎり，費用とそれに伴う便益（予防した疾患にかかわる費用 $\Delta B5$ ）それぞれがかなり大きな値になるだろう。なお予防的治療に伴う危険（たとえば副作用の発現）は，当然費用としてカウントすることに注意する（ $\Delta C10$ ）。

そしていうまでもなく現在と同じ状況での新薬の使用，つまり罹患または発症した患者について診断・治療を行う流れは将来においてもなくなることはない。それぞれの段階に要する費用（ $\Delta C11$ ， $\Delta C12$ ， $\Delta C13$ ）がどの程度高くなるのかは，DNAチップといった診断や治療に必要な物の価格が今後どの程度まで下がるのかなどとも関係してくる。

治療薬を投与する前に薬物代謝酵素の遺伝子多型を確認し，薬剤感受性の診断を行うことも現在よりは普及し，結果として治療効果（有効性）が高まることも予想される（ $\Delta B7$ ）。いったん患者が遺伝子診断を含む診察を受け，疾患が正しく同定されたとし，さらにそれに対する治療時点での最適な治療薬が診察により明らかにされ，患者に投与される。患者は治療時点での最適な治療を享受できるようになるが，治療時点で最適な治療が100%の有効性を保証するものではない点は，

何ら現在と変わらない。「最適な治療薬が事前に選択できるので、『この薬で様子を見てダメなら別の薬にしよう（try and see）』とする薬の選択方針から比べて診療段階における直接費用が減る」とする論調もある（つまり $\Delta C13 < 0$ ）が，これは明らかではない。仮にそうであったとしても，そのような費用減少が診断および治療選択の費用増加（ $\Delta C12$ ）を十分に埋め合わせるものかどうかは疑わしい。

3. 患者に利益が生じるまでの期間の短縮

表13-2の最後に示したとおり，患者での治療効果といった便益が生じるまでの期間が従来よりも短縮され，そのことによって利益の現在価値（present value）が大きくなる可能性がある（ $\Delta B8$ ）。なお表13-2における便益の示し方は厳密には正しいものではなく，開発開始からかなりの期間を経て生じる患者の利益にかかわる正の割引率〔discounting（たとえば5%）〕の寄与が小さくなるというのが正しい表現である。

厚生労働省の担当者もICHの基本理念「より良い薬をより早く患者のもとへ」という掛け声のもとに承認審査期間の短縮に努めており，実際，ここ数年の審査期間の短縮には目をみはるものがある。しかし一方で抗癌剤の承認状況が外国と比べて遅れているといった報道や批判もあり，今後さらに審査の効率を高めて改善の結果を目に見える形で示すことが可能な領域もある。

4. 以上の費用と便益を足し合わせてみる

これまで説明してきた費用と便益（正確には費用の従来のやり方・技術で創薬が行われる場合と，ゲノム創薬時代のやり方・技術で創薬が行われる場合の，費用の差と便益の差）を足し合わせてみよう。便益のほうが費用よりも大きいという結果が得られるだろうか。もしそうならないのであれば，少なくとも効率性の考え方からは新時代の創

薬技術は社会全体に必ずしも利益をもたらさないということになる。

多くの人は直観的に便益が費用を上回ると信じている。歴史的な breakthrough 技術は多くの場合、主として生産性の向上を伴って社会を豊かにすることに貢献してきたことが人々の頭にあるからだろう。人々がより健康になることで社会の生産性が高まることは、効率性の観点からはむしろ喜ばしいことだが、しかし生産性の向上をあまりに強調しすぎると、かつてのビスマルクの健康至上主義的な色彩を帯びてくることには（倫理を論ずる際には）注意が必要である。

一方で、効率性以外の考え方、たとえば「変化しつつある臨床開発は誰のためのものか」の節で述べる分配（公平性）の観点から、別の結論が導かれることもむしろありうることを忘れてはならない。たとえば現在行われている技術開発が相対的に重い疾患に苦しむ人々により恩恵をもたらすとすれば、そのことをもって技術開発を正当化する立場は十分ありうる。

ゲノム創薬をめぐる議論をみていると、ここで示した全体の枠組の一部のみに注目して費用対効果が良い（cost effective）だとか、医療費が増大化する一方で注意が必要だとか主張されることがある。目的を達成するための巧妙な議論にだまされないよう、全体の枠組に十分注意していただきたい。

5. 商品化を行う企業のインセンティブ

社会における費用と便益の関係として表 13-2 を念頭において、仮にある新薬の開発に関して便益が費用を上回ると見積もられたとしても、そのような開発が必ず行われるという保証はない。医薬品を実用化し商品化するのは、利潤の追求を目的とした企業であることが多いからである。現実には、誰かが新技術や新薬を患者が直接消費できる

形にしなければならない。

大学や各種の研究機関がゲノム創薬分野においても最先端技術発見・創造の牽引車となっていることは当然のことであるが、そのような技術を商品化することに関しては、企業が今後も主役であり続けると考えられる。大学から企業への技術移転機関（technology licensing organization：TLO）を介した技術移転メカニズムが近年構築されているが、このメカニズムの根本的な発想も民間企業があいだに入って商品化してくれないと、技術から生まれる利益が最終消費者にうまく伝わらないことが前提となっている。税金で運営される国営企業に、seeds 探索から商品化までのすべてを任せるのは効率性とは思えないであろう。

もちろん開発を企業に任せておけば、自然に社会が望ましいと思う結果が生まれるわけではない。たとえば医療においては重要な領域（例：小児疾患領域）なのに、誰もが重要と思っている医薬品の開発や効能の追加が遅々として進まない現状が思い浮かぶ。このことを「製薬企業が社会的な責任を果たしていない」といった議論にすりかえるのはもちろんナンセンスであり、企業は保険点数や承認審査上のインセンティブを含めた規制環境に忠実に反応してきたというべきである。

いずれにせよ、効率の観点から企業が実用化・商品化の立役者であることは今後も変わらないだろう。さて、表 13-2 に示した費用と便益は社会全体の視点からのものであるが、現実に技術や薬剤を開発する企業にとっては、これとは別のものさし、すなわち十分な利益があげられるかどうか商品化に着手するか否かの判断基準となる。

製薬企業が将来の利益を見積もって開発に着手するかどうかについての一般的な判断は、表 13-3 に基づいて行われる¹⁴⁾。

ゲノム薬理学の適用により医薬品の治療対象となる患者集団が絞り込まれることは、すなわち、表 13-3 の予想される患者数が減ることに直接

正の影響を与える要素	負の影響を与える要素
製品の価格	生産に要する (可変) 費用
保険の coverage の率	資本コスト
患者数	R&D 費用 (資本コスト、
医薬品の使用量/患者	発売開始までの期間、開発成功率の関数)

(Danzon P et al. *Value Health* 5, 5, 2002¹⁴⁾ より)

つながる。さらに遺伝子治療薬のように治療の実施が1度きりでその効果が持続することが期待される場合には、その治療薬の患者あたりの使用量は、たとえば従来の「1日3回毎日服用」するタイプの薬剤の患者あたり使用量と比べて著しく少ないものとなる。これは企業が医薬品の開発を行うかどうかの意思決定に大きな負の影響を与える。

社会的に利益を生むと思われる薬剤が、企業の経営上の判断により開発されないという事態を避けるにはどうすればよいか。最もわかりやすい施策は、開発計画の立案の段階でそのような薬剤に高薬価 (公定価格の場合) を保証することである。また、保険償還率を高くすることも同じ目的に資する。

もちろん「開発前の個々の医薬品について価格を事前に設定できるはずがない」のも現実に鑑みてそのとおりではあるが、せめて「価格設定や保険償還における判断として、社会の役に立つと考えられるものには高い価格・高い償還率をつけること」、そして「そのルールは医薬品開発の出発点に立った人々に開発のインセンティブとしてあらかじめ明示されるとともに、何度も途中でコロコロと変更されないこと」は保証されなければならない。前者は日本の薬価制度の歴史上ほぼ一貫したスタンスであるが (ただし有用性加算の額がインセンティブとして十分だったかについては議論が分かれるかもしれない)、後者については薬価算定ルールの変更はこの10年くらいの間に繰り返し予告なしに行われてきている。見通しが立

たなければリスクのある世界には飛び込めない。このことは日本に医薬品ベンチャーが起こらない理由の一つかもしれない。

ゲノム時代における医薬品規制はどうあるべきか

新たな技術環境が現実のものとなると、現在の医薬品規制のしくみのままではいくつかの点で規制の目的が達成されなくなる可能性がある。医薬品の規制は年々 (最近では日々) 変わるのが普通であり、現在の規制を形づくる実際の規定条文などのそれぞれの問題点を論じるのでは話が細くなりすぎる。よってここでは規制の目的との関係で現状と乖離が生まれてくるであろう分野・技術を取り上げることとしたい。薬事法の目的である「国民の保健衛生の向上」は10年後、20年後においても重要な目的であり続けることは疑いがない。しかしそのなかの具体的な規定のレベルにおける目的となると、時とともに適切な変更が必要な箇所が出てきて当然である。

1. 新医薬品の開発をめぐる規制 (支援を含む)

企業は将来の需要がどのようなものかを予測して開発計画の是非を検討する。企業にとっての開発費用そして製造・販売のための費用が、市場の需要と政府により設定されるであろう価格から推測される売上高に比して大きいと判断される場合には、企業はそもそも開発に着手しない。このような分野の研究開発を促進するため、各国ともオ

ーフアンドラッグ開発促進策を講じている。オーファンドラッグに指定された場合には、当該医薬品の開発企業は研究開発費の補助、優先的な承認審査を受けられる。

日本の現在のオーファンドラッグ指定の基準は、国内における対象者が5万人未満、既存治療薬や治療方法に適切なものがないこと（既存薬が存在する場合には、それに比べて予測される有効性または安全性が著しく高いこと）、開発の可能性が十分に高いことである。

テーラーメイド治療に用いられる医薬品が、オーファンドラッグ開発促進制度による優遇を受けられるかどうかを決めるにあたっては、上記の基準の制限をどのように解釈できるのかが問題となる。杓子定規にこのままの基準を適用すると、制度の精神から外れた変な状況が生じる可能性がある。

新薬がターゲットとする遺伝子診断により同定されるサブポピュレーションが5万人以下であれば、オーファンドラッグと指定されるのか。現にトラスツズマブ（ハーセプチン）はHER2過剰発現が確認された転移性乳癌治療薬としてオーファンドラッグ指定され優先審査を受けたが、今後このような患者の絞り込みが行われたらいかなる場合でもオーファンドラッグとして指定されるのかは、制度の運用上の解釈を明確にすべき点である。たとえば、軽度～中等度の高血圧のような慢性のcommon diseaseにおいて予測的診断が可能になった場合に、すでに販売から20年がたつ〇×錠の効能追加（変更）申請を優先的に審査するのは違和感を覚える（むしろそのような予測的診断を可能にする診断薬や診断法を優先審査するのが道理である）。

「既存薬を上回る有効性」といったときの「有効性」を、どのように解釈すべきかも問題である。多くの疾患領域における現在の有効性評価では、「被験者100人あたりで投薬治療により一定以上

の反応を示した患者が何人いるか？」という意味合いの反応率が主要評価項目となっている。しかし治療が効きそうな患者を見つけ出したうえでこのような有効率を出したら高い結果が出るのは当然であり、この場合にフェアな有効率の比較などできるわけがない。テーラーメイド医療を考える場合には、やはりここでも恩恵を受ける患者の疾患特性（たとえば難病かどうか）が判断の基準として必要となってくる。

以上の議論は、いずれもオーファンドラッグ制度の濫用を避けるために何が必要かという色あいが強いが、むしろ本節でのわれわれの興味は、医療の個別化が社会全体でみて利益を生むと予測される場合に（多くの人々がそう信じている場合に）、この制度をいかにうまく使って開発されるべき医薬品が順当に開発されるようになるかという点である。たとえば患者数のしぼり（5万人）について、先述のとおり、遺伝子治療薬などのべ治療数が減るような場合や、common diseaseにおいてもテーラーメイド化の利益が大きいと判断された場合には、治療数・患者数の減少も考慮して規定の適用を緩める（たとえば50万人）などの措置が必要である¹⁴⁾。

また現状では多くの企業が、研究開発段階の補助金が目的ではなく時間がかかる承認審査過程において優先審査を受けるため、すなわち審査期間の短縮を目的としてこの制度を活用している。このことはオーファンドラッグの指定が主たる開発過程の終了後、承認申請の直前である場合がかなりの数にのぼることから明らかである。研究開発への補助金が大企業にとっても小さなベンチャーにとっても十分に大きなインセンティブになっていない可能性は高いし、また、かつて日本の承認審査に要する期間が（欧米と比較して）かなり長かったという背景は確かに事実としてある。しかし、今後のテーラーメイド医薬品を含めた医療の個別化を国として推進することが適切と判断され

るのなら、少なくとも新技術の黎明期にあたる当面の間は、制度の力点を経済的にも効果に上限があり、かつ不確定な要素も大きい承認審査期間の短縮よりは、むしろ直接的な補助金制度の充実に向けるべきかもしれない（もちろん承認審査期間の短縮はすべての医薬品について進めるべき課題である）。大事なのは制度の目的を達成するのであれば、それに対応した作戦を取らねばならないという点である。現在の日本の薬事制度を巡っては、その目的そのものに立ち返った議論が希薄であるようにも思われる。

オーファンドラッグ制度の本当の目的は何なのかを、本格的な薬理ゲノム時代を前にして再検討する必要がある。少なくとも、本制度を社会全体の費用便益バランスを考えた効率重視の制度とするのか、あるいは難病を患う人々への支援を目的とする補助分配制度とするのかの検討は絶対に必要である。

2. 医薬品の承認審査および医療保険における規制

医薬品の投与対象となる患者集団が限定される状況では、規制当局の承認審査の基準がますます注目されることになるだろう。

対象疾患のすべての患者が潜在的な投与対象集団となる従来の医薬品の承認審査においては、たとえば次のようなことがときどき起こった。

ある医薬品の有効性の検証を行った第Ⅲ相プラセボ対照比較試験において、目的とした FAS (full analysis set) 解析での有効性に有意差は示されなかった。しかし事後的な層別解析の結果では、ある患者層で被験薬群がプラセボ群に有意に優っていた。

このような場合、その試験データのみでは承認の必要条件を満たさないと判断され、承認は与えられない。問題はその後、「では層別解析で有意差が観察された患者層を投与対象群にした試験を

行って、プラセボと有意差を出せば承認されるのかどうか？」という間にどう答えるかである。これに対して「そのような限られた患者層にだけしか効かない薬剤には医療上の有用性がない」という主張がなされることがある。「医療上の有用性」というのは曖昧な言葉であり、別のもっと具体的な言葉に置き換えられるべきだと考えるものの、主張が言わんとすることには耳を傾けるべきところがある。

たとえばその新薬が同じような作用機序をもつグループの 10 番目の新薬（いわゆる「ゾロ新」）だったとする。そのような状況で従来よりも狭まった患者群に同等の有効性（反応率）を示す「新薬」が承認されるべきかどうか。これに対する答は承認申請の基本的なスタンスをどのように考えるかで変わってくる。

ここで薬事法のそもそもの目的に立ち返ってみよう。薬事法の目的は「保健衛生の向上」であるが、経済学における最大化問題にはつきものの「限られた資源」という制約については法は何も触れていない。さらに（単純にするため有効性だけに話を絞ると）、薬事法には「有効でない医薬品は承認しない」とある。対偶をとると「承認される医薬品は有効でなければならない」となり、有効であることが承認の必要条件ではあることがわかる（当然である）。しかしその逆、有効であることが承認の十分条件かどうかは、少なくとも法律の解釈上は何ともいえない。現実にも「有効な医薬品はすべて承認しなければならない」とする方針は確かにどこか行きすぎであって、「何かが変な場合」、「何か受け入れ難いことがある場合」のための歯止めは必要であるように常識的には思える（ただしその「何か」の例をできるだけ具体的に示すのは本来は規制当局の仕事である）。

医薬品が有効であっても承認されない場合のわかりやすい例としては、安全性の問題が有効性の

メリットを打ち消すような場合がある。もちろんこのような場合は薬事法にもはっきり想定されている。医薬品のリスクベネフィットのバランスは、薬効評価分野の重要なトピックである。

費用対効果 (cost-effectiveness) の問題は承認の可否を決定しうるかどうか。薬事法に基づく意思決定では、医療費の問題や保険の問題には直接は触れないとする考え方が普通である。薬事法が保健衛生の向上 (社会における健康の最大化) を制約条件抜きで考えるのならば (たとえば後に触れるように、保険への採用の時点で制約条件に基づく最大化が行われるのであれば)、医薬品は有効であるかぎり承認されてもかまわない。有効性が既存薬に劣っていても有効でありさえすれば、たとえば資源が十分にある場合には健康の最大化に資する (場合がある)。規制当局が後発品を承認するのは、後発品が有効で安全であることが証明されているからである。適用範囲が狭まっても同様に承認してかまわない。

しかし実際には「費用対効果が悪い薬剤であっても有効であれば承認する」というスタンスが、本当に一貫して適用されているかが問題である。現実には、たとえば 10 番目に登場した類似新薬 (ゾロ新) で、プラセボ対照試験では優越性が示された (有効性は確認された) が先発品と同等性が示されなかった新薬を、すんなりとわが国の規制当局が承認するとはとても思えない。これは明らかに意思決定に費用対効果の視点を [規制当局なりに暗黙の仮定をおいて (たとえば同程度の薬価がつくこと、保険における取扱いが従来の薬剤と類似していることなど)] 取り入れているからである。

実は医薬品に関する現在の承認審査と医療保険の役割分担のしくみは、明確なようでかなり曖昧である。承認審査の側は医薬品の有効性・安全性について科学的な審査を行う立場にあり、保険の側は限られた医療費を有効に活用するための保険

制度を企画し運用する立場にある。それぞれが完全に機能しているのならば、承認審査の側は少なくとも潜在的に健康最大化に資する医薬品は「すべて」承認すべきであり、実際の医療でそれらがどのように効率的な使用が行われるかは保険の側のダイナミックな運用に任せるべきである。そうすることにより「健康の最大化」という目的は両者によって達成される。しかし現実はどうかということ、承認審査の側は暗黙に費用対効果の問題を承認審査の判断に取り入れているにもかかわらず、そのことについてはほとんど触れていない。また、保険の側は審査の内容・結果に従って承認されたものを保険適用するだけという受身のスタンスであり、承認の内容・結果については口を出さないというのが不文律となっている。たとえていうと、相互が協力して同じ「国民の健康の最大化」の問題を解こうとするのではなく、それぞれの側が相手を牽制しながら、よく似たしかし別々の最大化問題を解こうとしているように見える。これは縦割行政の弊害の一つといえる。

テーラーメイド医療といった医療の個別化が進むなか、こうした先端医療に使用される医薬品を承認するかどうか、そして保険適用とするかどうかの決断を行政が迫られる状況はもう目の前にきている。今後、承認審査当局が現在のスタンスを保ち続けるのか、あるいは、暗黙に用いられている費用対効果の考え方を明示的に取り入れた審査を行うのか、そして、承認審査の側と保険医療の側の機能分担はどうなるのかは興味深いところである。申請を行う企業の側そして医薬品の消費者となる患者としては、(保険当局ではなく) 審査当局の「暗黙」の仮定に基づく費用対効果の判断により、新薬・新技術が世の中に晴れて認められるかどうかを決められては困ると考えるのが自然ではある。

変化しつつある臨床開発は誰のためのものか —「公平」の観点から

技術の進歩は、少なくとも「効率」(efficiency)の観点からは社会を豊かにしてきた。しかしそのことと、すべての人が豊かになることとは同義ではない。豊かになった人が数多くいるのは疑いのないことだろうが、貧しくなった人もいるはずである。

現在進行しているゲノム科学の進展とその医療への応用により、わが国の患者はすべてその恩恵を受けることができるか否かは、今後の医療制度とそれを取り巻く社会がどのように変化していくか次第である。仮にこうしたゲノム医療が技術革新の新たな波となって、さらに医療費を押し上げていくことになったとしよう。このとき、現在の保険制度の基本理念である国民皆保険、すなわち医療への「公平」(equity)なアクセスが引き続き維持できるかがまず第1の論点である。アクセスの質も問題である。量的な公平性を限られた財源で保証しようとする、医療制度による給付水準が全体として低くなっていく(アクセスの質が下がっていく)可能性がある。そうすると市場を活用していく立場からは、現在の日本の公的保険とは別のしくみ(たとえばシンガポールのMedisaveのような制度)あるいは私的な保険市場を活用すべきではないかという声が今まで以上に高まるかもしれない。

遺伝子診断などにより、個々人の生涯における健康リスクおよびそれに対応するための医療費用が、今までに比べて正確に予測できるようになるとする。このことは保険において生じる各種の問題(例: cream skimming)を複雑化し、一般的に、健康弱者(例: 難病患者)や情報弱者が不利な立場に追い込まれるおそれがある。リスクに応じた負担を行うことが公平と考える立場もあるが、健康状態においてすでにハンディキャップを

負っている人々なのだから負担はむしろ軽くすべきだ(少なくともリスクに比例した負担配分ではいけない)という立場もあるだろう。こうした考え方はいずれも何らかの倫理的な背景をもって語られるに違いない。

さまざまな立場からのこうした議論は、今後ますます活発になると予想される。しかし、社会や歴史の連続性からみて、当面は、わが国の医療保険制度から皆保険のしくみがなくなることはまずないと思われるし、いわゆる難病の患者に対して現行の医療費のしくみにある safety net(たとえば高額医療費の補助)を廃止し、応分の(結果としてかなり高額)負担を求めるようになることは考えにくい。問題はやはり多くの人々が有している複数の遺伝子に関係して発生すると考えられ、患者数のきわめて多い循環器系疾患などの一般的な疾患、そして現在の医学レベルでは難治であるが今後治療成績の向上が期待される癌の領域の取扱いであろう。遺伝子診断や予防的治療を保険でどの程度までカバーするのか、カバーすることでその自己負担率は他の診断・治療と同レベルとするのか、得られた結果はどのような形で活用されるのか(むろんプライバシーが保護されることや、事前の契約内容から外れた使用は行わないことといった前提が守られることは当然であるが)などの問題が、医療を通じての人々の「富」の配分に大きくかかわってくることに注意が必要である。

ゲノム科学や関連技術の進歩がもたらす人々の間の平等・不平等(つまり経済学において論じられる分配の問題)は、もちろん、わが国の国内事情の範囲だけで論じられる問題ではなく、世界的な課題である。たとえば、国際的な医学ジャーナルのあいだでの遺伝子配列(gene sequence)の公開の要求と論文の公表をめぐる微妙なスタンスの違いは、分配の問題を各ジャーナルの編集者がどのように考えているかの問題の表面化であ

る¹⁵⁾。

科学的成果の公表の場においてはこれまでも、研究の金銭的スポンサーと研究者との契約内容によっては提出された論文の公表を拒否するといった世界的な学術誌の共同宣言が示されており¹⁶⁾、その是非についても議論されているところであるが、そもそもそのようなスタンスは科学的信頼性を守るという、少なくとも科学者のあいだにおいては否定しようがない錦の御旗に従ったものであった。ゲノム科学のもたらす影響は、こうした内的な判断基準の内にとどまらない、別のものさし

による判断を科学界に強いるほど大きなものであることがわかる。

今後、各国・地域メンバーからなる国際機関などにおいて、ゲノム時代の倫理はいかにあるべきかについて活発な議論が行われることであろう。たとえば国際医科学評議会 (Council for International Organization of Medical Sciences: CIOMS) などが具体的な検討を開始しつつある。米国、EU の規制当局も独自の検討を進めており、近い将来ガイドラインの作成に着手する可能性が高い。

(東京大学大学院 津谷喜一郎, 金沢大学薬学部 小野俊介, 関野臨床薬理クリニック 長谷川節雄)

文献

- 1) 総務省. 行政機関が行う政策の評価に関する法律.
- 2) 津谷喜一郎, 金子善博, 中山健夫ほか. 日本では毎月約 70 編の RCT が報告されている. *臨床薬理* **33** (2), 273S-4S (2002)
- 3) Ono S, Kodama Y, Nagao T & Toyoshima S. The quality of conduct in Japanese clinical trials: Deficiencies found in GCP inspections. *Control Clin Trials* **23**, 29-41 (2002)
- 4) Weiss RB, Vogelzang NJ, Peterson BA et al. A successful system of scientific data audits for clinical trials: A report from the cancer and leukemia group B. *JAMA* **270**, 459-64 (1993)
- 5) Kjaegard LL, Villumsen J & Gluud C. Reported methodologic quality and discrepencies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* **135**, 982-9 (2001)
- 6) Moher D, Schulz KF & Altman D. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* **285**, 1987-91 (2001) [津谷喜一郎ほか訳. CONSORT 声明: ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告. *JAMA* (日本語版) 2002 年 6 月号, 118-24. <http://www.consort-statement.org/>から原文, 日本語とも見ることができる]
- 7) Altman DG, Schulz KF, Moher D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* **134**, 663-94 (2001) [津谷喜一郎ほか訳. ランダム化比較試験報告のための CONSORT 声明改訂版一解説と詳細. *臨床評価* **30**, 163-208 (2002)]
- 8) 中村祐輔. ゲノム創薬—トランスレーショナルリサーチのシーズ検索. *医学のあゆみ* **200**, 525-8 (2002)
- 9) 玉井克之. 癌とゲノム創薬: 野島 博 (編), *ゲノム創薬の最前線*, p86-99 (羊土社, 東京, 2002)
- 10) 成田喜弘, 田村浩司. 我が国における治験の活性化に向けて. *医薬産業研究所政策研レポート No.3* (2002.5)
- 11) 池田俊也. 費用-効果分析の結果をいかに解釈するか. *薬剤疫学* **6**, 59-68 (2001)
- 12) 長谷川一英. 老化のゲノム創薬: *klotho* 遺伝子の SNPs 解析: 野島 博 (編). *ゲノム創薬の最前線*, p126-34 (羊土社, 東京, 2002)
- 13) 福嶋義光. 遺伝子診断はどこまで進むか: 井村裕夫 (監修). *21 世紀の医療と創薬*, p23-7 (じほう, 東京, 2002)
- 14) Danzon P & Towse A. The economics of gene therapy and of pharmacogenetics. *Value Health* **5**, 5-13 (2002)
- 15) Genomics and health inequalities (Editorial). *Lancet* **359**, 1535 (2002)
- 16) Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA* **286**, 1232-4 (2001) [栗原千絵子ほか訳. 臨床研究の出資・依頼者であること, 研究論文の著者であること, そして説明責任について. *臨床評価* **29**, 203-9 (2001)]

第7章 CIOMS

7-1. CIOMS とは

CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences、国際医科学協議会) は 1949 年に WHO と UNESCO が共同して設立した、国際的な非政府、非営利の組織である。スイスのジュネーブに本部をおき、現在、104 の国際団体、あるいは国別の代表機関が加盟している。

CIOMS の主な目的は生物医学の分野で特に複数の国際的な機関の参加が必要と考えられる国際的な活動を促進すること、国連及びその専門機関、特に WHO と UNESCO との協力関係を維持すること、国際的な生物医学コミュニティに科学的に役立つことであり、そのために、生命倫理、保健政策・倫理・人間の価値に関する国際的な調整、医薬品開発及び使用、疾病の国際命名法等の長期プログラムを立案し、推進している。

WHO や UNESCO そのものはメンバーが「政府」(government)であるが、CIOMS は「非政府機関」(non-governmental organization: NGO)がメンバーで国際的な学会組織などアカデミアからなり、具体的な活動は、アカデミア、行政、産業界からの参加を含み、よりフレキシブルな活動ができるところに特徴がある。詳細は <http://www.cioms.ch/> でみることができる。

最近の活動のうち、特記すべきものとしてはヘルシンキ宣言とともによく引用される International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects の改訂版の出版(2002年8月)がある。

なお、医薬品開発及び使用に関するプログラムでは以下について活動が行われている。

- Safety requirements for the use of drugs
- Assessment, monitoring and reporting of adverse drug reactions
- Reporting and terminology of adverse drug reactions
- Ethical criteria for drug promotion
- Surveillance and assessment of drug safety data from clinical trials
- Pharmacogenetics and pharmacoconomics

このうち、pharmacogenetics and pharmacoconomics に関するワーキンググループの活動について以下に記す。

7-2. CIOMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoconomics の取り組み

1) 背景

Pharmacogenomics は、患者の薬剤に対する反応に影響を与える遺伝的な要因を扱うものであり、現在行われている医療への影響が増加してきており、将来の医療に対しても影響を増していくであろう。Pharmacogenomics は現在及び将来の医療に大きな影響を与えるものと予想される。

また、pharmacogenomics の一分野である pharmacogenetics は個人や患者集団がある用量の薬

剤を投与された場合に異なる血中薬物濃度パターン等を示す原因となる遺伝的変異を扱う。レスポンドー／ノンレスポンドーや毒性に影響を及ぼす遺伝的なメカニズムがよく理解されるようになり、ヘルスケアシステムのニーズの変化に対応する可能性が生じた。Pharmacogenetics は新薬の前臨床試験と臨床開発、臨床試験のデザイン、新薬の承認審査、承認後の薬剤の使用と安全性のモニタリングに重要な役割を果たすであろう。医薬品の開発、使用において pharmacogenetics の可能性や重要性が認識され、活用されるであろうと予測される。

そこで CIOMS ではワーキンググループを立ち上げ、pharmacogenetics／pharmacogenomics が、将来の社会、経済、医療システムにどう関わっていくかについて検討し、提言を行うことになった。

2) 枠組み

準備委員会が 2001 年 1 月と 9 月にジュネーブで開催された。産官学 (EMEA、FDA、MCA、Fischer-Bosch-Institut、東京大学、Roche、Bayer) から 10 名のメンバーが集まり、ワーキンググループの設置が決定された。

2002 年 2 月 14 日のロンドンでのワーキンググループの第 1 回会議で、正式にスタートした。

現在、ワーキンググループは、会議毎に若干の変動はあるが、2002 年 12 月時点で、産 11 名、官 13 名、学 2 名、合計 26 名のメンバーで構成され、具体的には、産業界から Abbott (USA)、Bayer (GER)、GlaxoSmithKline (UK)、Merck (USA)、Pfizer (USA、2)、Roche (SWI)、Schering-Plough (USA)、Yamanouchi (JPN)、Gencell-Genomics (FRA)、Serono (SWI)、官から、Health Canada (CAN)、Safety Assessment & Pharmacovigilance (DEN)、National Agency for Medicines (FIN)、Agence du Medicament (FRA)、Federal Institute for Drug and Medical Devices (GER)、Ministry of Health, Labour and Welfare (JPN)、Institute Lekow (POL)、Medicines Control Agency (UK)、Food and Drug Administration (USA、2)、EMEA、WHO、CIOMS (2)、学から、Fischer-Bosch- Institut (GER)、University of Tokyo (JPN) が参加している。

日本からは、東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学客員教授・津谷喜一郎、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部主任研究官・高橋登、山之内製薬株式会社技術顧問・具嶋弘が参加している。

3) 検討項目

ワーキンググループでは用語、医薬品研究開発への影響、コスト／経済的側面 (臨床試験段階、市販後)、規制の観点、倫理問題、コミュニケーションと教育、遺伝子情報と遺伝子診断、治療の向上、有害事象のコスト、進展を妨げる障害、データベースの構築などについて約 2 年間かけて検討し、2004 年春頃に報告書を公表し、実際的な解決への提言を行う予定となっている。

4) 進捗状況

第1回の会議は2002年2月14、15日に英国・ロンドン EMEA で開催された。ここでは事前に配布された背景報告書に基づいて議論がなされ、検討すべきトピックの選定と、コーディネーターやドラフト作成を担当するメンバーを決めた。

その後、トピックの統合や名称の変化などが一部あるが、基本的には以下に示すトピックに沿って議論が進行している。

- ① Introduction/Background
- ② Terminology
- ③ Problem statement
- ④ Cost/economics of innovative pharmacogenetics
- ⑤ Case studies/impact on drug development and discovery
- ⑥ Aspects of pre-clinical drug development
- ⑦ Impact on costs of new technology — who pays?
- ⑧ Regulatory perspectives
- ⑨ Ethical issues
- ⑩ Creation of database to capture use of pharmacogenetics in clinical trials
- ⑪ Elements for proactive data base model/architecture
- ⑫ Implementation of knowledge and education of stakeholders
- ⑬ Definition of data we are talking about
- ⑭ Co-development of diagnostic tests
- ⑮ Human genome projects
- ⑯ Improvements of existing therapies
- ⑰ Cost of adverse drug reactions/pharmacogenetics
- ⑱ Unresolved issues and potential barriers to progress
- ⑲ Conclusions

第2回の会議は2002年8月29、30日にドイツ・ボンで、Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) の協力のもとで開催された。ここでは用語の定義並びにメンバーから出されたドラフトや資料に基づいて議論された。用語に関しては2002年10月にEMEA/CPMPからポジションペーパーに基づく最終報告書(EMEA/CPMP/3070/01)が公開されるのでその後に再検討することになった。

第3回の会議は2003年2月26、27日に米国・ワシントン DC で FDA の協力のもとで開催された。用語は前記について、これを“reference”として取り扱い、各国の薬事行政を“bind”するものではないという位置付けとなった。各トピックについて、進捗状況は若干の違いはあるが、全体として約6割の完成度となった。

第4回の会議は、2003年9月5、6日にポーランドのワルシャワで開催される予定である。それまでに、各トピックの原稿はほぼ完成の段階に達している見通しである。

なお、2003年6月15～19日にテキサスの San Antonio で開かれる DIA の年会でワーキンググループの進捗が報告される予定となっている。またヨーロッパなどの DIA での報告や討議も期待されている。

る。

各トピックについての原稿作成は、コーディネーターと協力者からなるチームがドラフトを作成し、ワーキンググループ全員の討議を経て、バージョンアップする方法を取っている。

この中で、津谷は“Impact of new technology on costs – who pays?”と、“Creation of database to capture use of pharmacogenetics in clinical trials”の2つのトピックをコーディネーターとして担当し、高橋は“Regulatory perspectives”のドラフト作成メンバーに参加している。また、具嶋は日本を含むアジアの pharmacogenetics/pharmacogenomics の状況と倫理に関する指針などについて調査し報告している。

津谷が分担している2つのトピックのうち、1つ目の「コスト負担」については、前半はヘルスエコノミクスの方法論を中心とし、アウトカム測定、コスト、コスト・エフェクティブネス、モデリングなどについて、後半はヘルスシステムの中における pharmacogenetics 検査の位置付けを中心とし、支払い者、ヘルスシステムの違い、意思決定に当たっての要因、各種インセンティブについて論じる予定である。

2つ目の「臨床試験のデータベース化」については、新しいものを作るよりも、既存のものを進化させ、可能ならこれをコーディネートする方向としている。既に NIH では臨床試験のデータベース化 (ClinicalTrials.gov) を行っており、インターネットで公開 (<http://www.clinicaltrials.gov/>) し、一般の人や患者さん達に向けて最新の臨床試験情報を提供している。

なお、Regulatory perspectives に関しては、CIOMS ワーキンググループ・メンバーの FDA の L J Lesko が J Woodcock とともに pharmacogenomics に対する FDA の考えを Pharmacogenomics Journal に示している¹⁾。そこでは問題の中心は pharmacogenomics や pharmacogenetics を用いて処方が行われるようになるかではなく、いつ、どのようにそれが行われるようになるかであり、FDA は pharmacogenomics や pharmacogenetics を用いる臨床試験について喜んでスポンサーと議論や検討をしたいし、今後 pharmacogenomics や pharmacogenetics を用いた IND や NDA が増えることに対して準備している。また、この問題について他の当局とも議論している。研究と臨床の現場での pharmacogenomics や pharmacogenetics の使用の間にはかなり大きなギャップがあるが、その溝を埋めるように進んでいるということが書かれている。

7-3. おわりに

CIOMSのレポートなどは国際的な強制力は持たないが、ある面、その影響力は大きい。医薬品の領域ではICHと関係している例が3つある。第1に、定期的安全性最新報告書 (Periodic Safety Update Report: PSUR) はCIOMS Working Group II が1993年に作成したレポートをもとにICHにより1997年にICH-E2Cガイドラインが作成されている。第2に、市販後の安全性の情報処理 (Pharmacovigilance) に関して2001年のCIOMS Working Group IV reportに連動する形で、ICH-E2Dが設置されている。第3に、ICH-M1として作成された医薬品行政用語集 (MedDRA) の Standard Search Queries (SSQs) の作成にCIOMSが advisory panel の形で2003年1月から関与している。CIOMSの各ワーキンググループは基本的には個人の資格での参加となるが、CIOMSの活動の歴史経緯から、ICHなどを通じて各国の医薬品行政に影響を及ぼす可能性が強いのである。従って、可及的にその情報を収集し、またその作業プロセスに関わることを肝要と考えられる。

CIOMSでpharmacogenetics／pharmacogenomicsとpharmacoeconomicsに関するワーキンググループを設立するための2001年の準備委員会に参加した津谷は、日本企業からのCIOMSのワーキンググループへの参加が不可欠と考え、ヒューマンサイエンス振興財団(HS財団)賛助企業からの参加を要請した。1995年頃から日本においてHS財団開発振興委員会が遺伝子・ゲノムのワーキンググループを立ち上げ、ゲノム創薬、pharmacogenomics等、関連する種々の方面の調査活動を行い、提言等も行っていったことを知ったためである。

最終的にこの報告書の調査、執筆を担当しているHS財団のゲノム医療ワーキンググループのメンバーである具嶋が2002年2月のロンドンでの第1回会議から参加することになり、HS財団のワーキンググループが全面的に支援することになった。現在ではHS財団ゲノム医療ワーキンググループの他に、製薬協の研究開発委員会の協力も得て、CIOMSレポートに、日本を含めてアジアの意見を反映させること、さらにレポートがまとめられたならば、アジアの国々の言葉に翻訳したり、日本で国際シンポジウムを開催したりすること等により、アジアでの連携と調和を図っていきたいと考えている。

また、日本の行政からの参加も強く期待される所であり、2002年8月の第2回会議からは、国立医薬品食品衛生研究所の高橋が参加している。

製薬企業の役割は、人々の健康と福祉のために、研究開発を通じて、まだ有効な治療法がない病気を治す薬や、人々のクオリティ・オブ・ライフを高める薬など有用な医薬品を生みだし、送り届けることにある。Pharmacogenetics／pharmacogenomics を活用すれば、より有効性、安全性の高い医薬品を提供できる可能性がある。製薬企業は常に患者さんや消費者の立場で考え、科学と倫理に基づくことが求められている。CIOMS の pharmacogenetics／pharmacogenomics ワーキングの活動を通じて行政当局やアカデミアと協力することにより、社会に役立つ医薬品を速やかに開発することが望まれる。

【参考文献】

- 1) Lesko LJ, Woodcock J. Pharmacogenomic-guided drug development: regulatory perspective. *Pharmacogenomics Journal* 2002; 2 (1): 20-4

湯沢雅彦・宇都木伸 編
『人の道と医の倫理』 17
二〇〇四年三月 徳山社刊

医療と医学・生物学研究における one of them

増 井 徹

- 一 はじめに
- 二 出発点
- 三 医療に関する議論での違和感 — one of them との出会い
- 四 one of one と one of them
- 五 現代的病因論における one of them
- 六 際限の無い「医療」のもつ問題点
- 七 Evidence-Based Medicine を支える one of them
- 八 医療・看護の質を高めるためのモデル
- 九 Consumers と Customers と Citizens と Public
- 一〇 近代医学の発生と one of them
- 一一 ゲノム研究における one of them
 - 1 ゲノム情報の性質からみた one of them
 - 2 ゲノム研究と市民の関係、参加者個人と広い意味での血縁者
 - 3 ゲノム研究のインフォームド・コンセントにおける one of them
- 一二 終わりに

「私は患者にとっては、自らの one of one としての医療を医療側に要求するとともに、いつも one of them たることを自覚し、他の患者との連帯の中で自己の病を考えるべきで、そのことこそ市民社会の中の患者に望まれる心構えだと信じている。」

唄 孝一

一 はじめに

この八年ほどの間、人体由来のモノと情報を医学・生物学研究に利用するために、どのような社会基盤が必要であるかについて考える機会が与えられた。はじめは、自分の研究のために人組織を入手する筋道を社会的に説明できるものにしたという願望からの出発であった。しかし、考えが進むにつれ問題の大きさとその深さ、そして、科学研究の公共性・公正性を、人（ヒト）という一生物でありながら、特別な配慮を要する種において貫き通すことの重要性と難しさを実感することとなった。

この五年間に「研究倫理指針」群^①が策定され、それらを切り貼りすることで、人体由来のモノと情報（人資料）を利用した医学・生物学研究が可能となったように思われている。しかし、医学・生物学研究が作り出す多様な問題を支える人間像、また、人間の一部であったモノ、人から発せられた情報の性質という根本的な問題の検討は脇にとけられているように思われる。例えば、種としての人間、利害関係を持つ諸集団——そこには国際社会、民族、国家、地方自治体、地域社会、患者団体、親族、家族、兄弟というように多様な段階があるのだが——と、個人——というように、問題の性質は多岐にわたる。このような解き難いと思われる混沌の中で、患者の治療・診断に役立つという夢のもとに、人に由来する資料の医学・生物学研究利用の開け難い扉は、「指針群と実態」によって開かれたといった状況である。