

## 医薬品開発・規制の「迷信」を探る

- 新薬の研究開発・承認審査・保険適用をめぐる都市伝説を乗り越えよう -

### 【趣旨説明】

都市伝説を乗り越えよう(でも無理かもしれない)

本日の目的:

- a) 「迷信」らしきものの実例と広がり、信じられ具合を楽しむ
- b) 「迷信」らしき物の根拠の程度(怪しさ)を、講師と共に考える
  - ・ 見解の相違があれば、それを楽しむ
- c) 「迷信」らしきものがなぜ生まれたのか、なぜ生き続けるのか、なぜ多くの人(あるいは一部の人、企業、当局、患者、学会など)がそれを流布し続けるのかを考える
- d) 「迷信」度が高いとされたものの扱いを考える
  - ・ デフォルトは「放置する」

### 【第1部】 医薬品の研究開発・承認審査をめぐる産業界の「迷信」

#### ● プレゼンテーション

- ✓ 迷信から伝承へ (岩崎 利信 (塩野義製薬))
  1. 「日本の治験は高くて遅い」
  2. 「環境整備で臨床研究レベルが向上する」
  3. 「審査」に関する迷信
  4. 「国際共同治験でドラッグラグは解消する」
- ✓ 迷信は迷信と認識して、みんなで精査しよう (小宮山 靖 (ファイザー))
  1. 「100例1年で開発段階の長期安全性は十分だ」
  2. 「少数例のPhase1で被験者の安全性を担保できる」
  3. 「ドラッグラグの解消でみんなhappyか?」
  4. 「この図(DIA誌参照) っているか?」

#### ● ディスカッション

##### ✓ ドラッグラグの考え方

1. 迷信:「国際共同治験において、成功確率・日本人の有効性・安全性は不明なまま、開始だけ合わせている」のでは?
2. 国民の医薬品への入手可能性(accessibility)が阻害されるというドラッグラグのマイナス面だけでなく、国民皆保険制度のプラス面(薬価収載されれば国民は医薬品へ原則3割自己負担で入手可能)も考慮すべきでは?
3. 症例数設定
  - (1) 倫理を加味すべき
  - (2) 安全性

(3) 有効性

✓ ドラッグラグのなかでも、開発ラグに寄与する要因として国内市場の魅力の低さもあるのでは？開発、審査環境の改善のみでは不十分では？

1. “薬価”

(1) 市場性 = 薬価 × 数量(患者数)とすると、高い薬価 高い市場性。

See 薬価伝説(その1)...

2. “開発コスト”

(1) Phase1 は日本も競争力あり。PET といったインフラが必要な初期治験は日本向きかも。

3. “企業とベンチャーのアライアンス”

(1) 外国バイオベンチャーが日本に来ないので、海外先行になりがち。導入品は成功確率が高い？

4. “企業は利益最大化を重視”

(1) 時代によって多様な戦略あり。薬価、希少疾病、適応症、etc

5. “政策”

(1) これまで研究開発の推進を重視しすぎて薬価に関して議論が不十分では？

(2) 治験環境整備だけでは、開発を着手する動機にはならない

(3) “特許” 保護する国で開発優先するのでは？

✓ データパッケージに関する国の要求事項について(例「100例1年」)

See データパッケージ伝説...

1. 海外における長期安全性に関するデータがあり、また海外で市販後にかなりの使用実績があるにも関わらず、既定の臨床試験を日本で行う必要があるのか？

(1) 臨床試験の組み方:教科書に書いてある通り「Phase1 Phase2 Phase3」と定型的な試験を実施しておけば良いのか？あるいは、探索的・検証的といった各段階での「意味」を理解し、状況に応じた試験を組むべきか？

1. 後者(今までにない画期的新薬の開発をしているのであれば、必然的に後者になるのではないか)という意見あり

2. 「検証的試験が2本必要」といった議論は日本では？

(1) ガイドライン + 臨機応変な解釈で対応可能(そもそも、今までにない良さを主張するのであれば、その根拠を示す・どうすればその主張が受け入れられるか考えるのは開発者・研究者側の役割であるし、かつ最もその新薬に関して情報を持っているのも開発者・研究者側であるため)

(2) “RCT 2本 = 有効性・安全性の担保”の根拠が必要

(3) でもまず、関係者で承認要件やエンドポイントに関するコンセンサスが不可欠

3. Pharmacometrics の活用は？(勝手に参考文献:CPT2007 doi:10.1038/sj.clpt.6100235)

(1) 米国の現状:FDA は pharmacometrics を使った相談にも対応しているし、FDA 自身が modeling & simulation (M&S)を行いその結果を提示することもある

(2) PKのように精度の高いものもあれば、PD・有効性のようによくはないものもある。そのため、M&Sが臨床試験の代替となることは困難であっても、作業仮説としてモデルを用いそれを臨床試験で確認す

Ask the floor

薬価伝説(その1)

「企業は、高い薬価が期待できる諸外国の開発を先行させ、海外価格調整の対象となつて高い薬価を日本で獲得できるように、日本での開発・申請を意図的に遅らせる」

Q1:これはホントだとおもう？

“YES” 8割

Q2: 意図的に申請を遅らせた経験は？

“YES” 数%

Ask the floor

データパッケージ伝説

「薬効評価のデータパッケージは、すでに『制度』として決まっているから、もう議論の必要・余地はない」

Q1: これに賛成？

“YES” 5割、“NO” 5割

る、齟齬が生じるようであれば新たな問題・課題の洗い出しをするという考え方は科学的に自然なアプローチである。すなわち、様々な条件の下での試験デザインや開発戦略の良し悪しを評価するために用いるものである。

(3) 日本でも活用可能？

1. でも、そもそも臨床試験の仮説・検証に関する基準を明確にすべし
2. M&S をしても、外れた場合はどうするのか？ 実測は予測より優れるのでは？

✓ 国際共同治験によって世界同時開発は促進される？ 推進することはいいことか？

See 国際共同治験伝説・・・

1. 国際共同治験に求めるものは、立場(規制当局/企業、内資/外資企業等)によって異なる
  - (1) なるべく多くの日本人データ/最小限の日本人データ
2. 重要なのは、本当に患者が必要としている治療薬のデータの相互受け入れ

**Ask the floor 国際共同治験伝説**

「国際共同治験を推進するはいいことだ」

Q1: この政策は正しいとおもう？

"YES" 3割、"NO" 7割

## 【第2部】 医薬品規制当局の「迷信」、出版・報道の「迷信」

### ● プレゼンテーション

✓ 医療、医薬品を巡るマスコミ報道が生み出す「迷信」(橋本 宗明 (日経バイオテク))

1. 「医療崩壊」は本当か
2. 「日本の医療は効率的」か
3. なぜドラッグラグが存在するのか
4. 「産官学に癒着はある」のか

✓ 医薬品規制当局の「迷信」(森 和彦 (厚生労働省))

1. 医薬品の審査とは？
2. 誰が審査するのか(人員)
3. 申請はどれくらい来るのか
4. 「生データチェックの怪」(100%データチェックの意味)
5. いつ審査が終わるの？
6. 承認するまでが仕事なの？
7. 用法用量と個別治療の謎
8. 効能・効果は何を意味する？
9. 有効性と安全性のバランス評価(拒否事由の2番目)→双方は同じ尺度で測定できない
10. 下手な申請 vs. もたつく審査、どちらも患者の不利益
11. 調べるのは会社のやる仕事か？
12. 「企業を信頼する審査は手抜き」？
  - (1) 性善説の審査は薬害の元凶なのか？
  - (2) 性悪説の審査とはどんな審査で、本当に薬害は無くなるのか？
13. 開発や審査のコストのツケ

- ✓ 医薬品規制当局の「迷信」、出版・報道の「迷信」 - 研究の現場から - (柴田 大朗(国立がんセンター))
  1. 迷信「治験相談と審査の判断は一致するべきものである。齟齬が生じた場合は当局が悪い」
    - (1) 薬が予想通り働くかどうか判らないために治験を実施する以上、治験相談の段階での判断と承認申請された後の判断に齟齬が生じることは、悪いことではなく不思議でもない。米国でも承認申請後にFDAが追加臨床試験実施を要求することはたびたび起きている。
    - (2) 齟齬が生じた原因・理由(「規制当局側の失態」、「企業側の失態」、「両方の意思疎通が不十分であるために生じた齟齬」、「いずれにも失態はないが科学の限界で生じた回避不能な齟齬」等)を整理して議論されていることはまれで、齟齬が生じてはいけないという観点からの議論が多い。これは齟齬を減らすための対策立案に繋がらず非建設的ではないか。
  2. 迷信「いまのニッポンでは、規制が医薬品開発のイノベーションの足枷になっている」
    - (1) クルマで速く走るためには、良いブレーキが備わっていることが必要。規制を排すべきという議論は良く耳にするが、代わりに自らルールを設けてより合理的な医薬品開発をしようという議論はあまり耳にしない。
    - (2) 新しい医薬品の良さを主張する際に挙証責任を負うのは開発者・研究者の側であるが、どのような臨床試験をすればよいかを規制当局が示さないために新薬の開発が妨げられているという意見が出るのは、そもそも科学者の姿勢として妙ではないか。
    - (3) 開発者・研究者は、規制当局との対立に終始して、本来の相手であるはずの社会と向き合っていないのではないか。
  3. 迷信「ジャーナリストは利益相反(conflict of interest; Col)を気にしなくて良い」
    - (1) 欧米ではジャーナリストや消費者団体・患者団体であっても利益相反(conflict of interest)問題と無縁ではない(新聞社の倫理指針や、EMAの方針などがある。医学雑誌や新聞でメディアのColが取り上げられたケースもある)。
  4. 相互に批判がなされない環境では健全な議論・建設的な議論は成り立たないのではないか。

## ● ディスカッション

### ✓ コメント

1. マスコミに対する批判は必要?
  - (1) 取り上げ方に曖昧な点や時に誤りが含まれることにも事情がある(「誇張」?「誤認識」?)  
これに対して反論があれば堂々と議論すべき。しかし、日本では実名での議論がなされにくいという問題もある。
  - (2) メディアは影響力が強く一定の責任があるのではないか  
mediaよりもwebの方が強い存在となりつつある。
  - (3) メディアを含めた関係者間の相互批判があって初めて健全な議論が成立するのではないか  
メディアの報道に誤りが含まれること・素人の観点から切り込むことが悪いのではなく、それに対して批判的な評価をするという構造がない、日本に於いては欧米と異なり、マスコミに対して抑制的に働く立場が存在しないことが問題。
2. 安全性情報
  - (1) マスコミでは副作用が「起こった」という情報を取り上げても、背景を含めた情報(「どうやって起こったのか」)や患者等がどのように対処すればよいかを判断するための情報が取り上げられることは少ない。また、情報源が曖昧にされる場合が多い。
3. ドラッグラグ
  - (1) 「ドラッグラグ」は多くの政策を進めるための良い掛け声となり、規制当局、企業、医療機関、国民を動かした。特に規制当局は、メディアを上手に利用した。
  - (2) 世界同時開発から得られるベネフィットとともに、それに伴うコストの増加やリスクの増加(開発中止、



未知の副作用なども受けることが必要だが、後者は十分に議論されていないのでは？

- ✓ なぜ日本では役所が悪いという感情的批判はなされるのに、米国のように役所を交え、根拠を示した議論や相互批判がなされないのか？
  1. 「語らない・反論しない役所(厚労省・PMDA)がワルイ」のか？反論すれば議論が生まれるのに。
    - (1) なぜ役所は反論しないのか？
      1. 保身(←薬害エイズという過去)
      2. 考える余裕がない・考えても利益がない
      3. 役所外に出ないと、真の産官学交流ができない
      4. PMDA 内では批判的意見が聞こえない
    - (2) Silent majority の意見をメディアにも出してほしい
    - (3) 厚労省の担当官が個人的見解を述べるのが困難であったとしても、議論の材料となる情報は発信すべき。そのような情報が社会に提示されることで、誤った情報に基づく議論を回避することにも繋がる。
  2. 「企業ってワルイ人」？
    - (1) NO
      1. でも、性悪説に立てという圧力がかかることや、不信行為をされた経験はある
      2. でも、性善説に立つと批判されることもある(→マスコミ含めた議論が活性化すれば良いフィードバックかかるはず)
      3. 審査官は薬害から国民を守っている
      4. 企業はワルさをして薬を作りたいわけではない。
      5. 開発過程の多くの意思決定ポイントのうちのごく一部分でしか役所はブレーキを掛けられないため、企業は恒常的に自らブレーキをかけるか否かの判断をくだせるようになるべき。(日本での臨床開発の意思決定を海外部隊が行う外資では、必ずしもそうではないこともある)
      6. 企業、当局ともに、当事者としての意識を持ち、課題に取り組む姿勢が重要

### 【第3部】 薬価、保険収載をめぐる「迷信」

#### ● プレゼンテーション

- ✓ 薬価、保険収載をめぐる「迷信」(福田 敬 (東京大学大学院医学系研究科))
  1. 「新薬の薬価算定は原価計算方式ならメーカーの言い値である」
    - (1) 「原価っていっても、業界の平均値を使っている」というウワサもある。
  2. 「米国や英国では新薬の価格設定はメーカーの自由である。そのため高い価格が付けられる」
    - (1) いくら特許で独占できても、需要と供給の関係(使用者=患者 支払者=保険者や国)で成立 経済性は考慮されている
  3. 「薬価調査に基づく改定では自動的に価格は下がり続ける。だからこの方式は合理性に欠ける」
    - (1) メーカーand/or 卸業者が販売価格を下げなければ変わらないはず
  4. 「後発品より先発品の方が薬価は高いから、後者の方が薬価差益は大きい」
    - (1) 薬価差益は後発品の方が大きいこともある(例: プラバスタチン)
  5. 「欧米諸国に比べて日本は後発品の普及率が低い」
    - (1) そのデータは何ベース? 数量ベース? 薬剤費ベース?
    - (2) 後発品の定義は?(日本と海外異なることもある)
    - (3) 分母は?
      1. 欧米では入院医療で用いる薬剤費が入っていない(OECDのデータが元)、日本もDPC

導入部分については薬剤費が集計できない。

2. 代替可能な後発品のある医薬品のみが分母のケース(ドイツ)

6. 「経済評価を用いる目的は、薬剤費の抑制である」
  - (1) ドイツ、韓国ではそうかも
  - (2) 英国は「医薬品のアクセス促進が目的」と称している(でも保険償還ラグが大きい・・・)
  - (3) 台湾は「ドラッグラグ解消のため」と言っている
7. 「薬剤経済評価の方法は国によって異なる」
  - (1) 保険収載に導入している国では大概同じ方法
8. 「日本では薬剤経済評価が申請資料に添付されない」
9. 「薬剤経済評価を用いると合理的に薬価を決めることができる」
10. 「日本の承認審査や薬価算定で薬剤経済評価を用いるなんてとんでもない」

● ディスカッション

✓ 類似薬効方式(一般に原価計算方式より高い薬価がつく)で高薬価が算定されるために、Phase3で競合品を使うことは?(紳士協定 ドラッグラグ源?)

1. 実態として、ある程度 YES である。  
See 薬価伝説(その2)...
2. しかし、臨床試験の対照薬の選択基準(標準薬・入手可能性)と薬価算定の類似薬の選択基準(基準なし、時代とともに傾向は変化)は異なる
3. 薬価算定における類似薬の選択基準を作っては?
  - (1) 変えるべき時期だが
  - (2) 臨床上の代替薬が議論されれば「お作法」から脱却できるのでは?
  - (3) ドイツはすべての類似薬を用いる

✓ 日本で薬剤経済評価を薬価算定に取り入れているのか?

1. NO (中医協で提示されるのみでほとんど議論にならない。ただし、治療技術については実例あり(禁煙指導))
2. 薬価が低いほど薬剤経済性は高いため、薬剤経済評価に基づいて合理的に薬価を算定することはできない。(ドイツや韓国では、薬剤経済評価を用いて保険給付の上限価格を設定する動きがある模様)

✓ 評価方法(代表的なものとして4つある)によっては、必ず結果がプラスにでる、ってことある?

1. NO(ただし、制度化する際は使用する評価法を統一する必要あり)

✓ 保険給付に薬剤経済評価が使われている国において、適応外使用における保険給付は?

1. おそらく NO

✓ 英国・NICEの薬剤経済評価に基づく保険給付は「医薬品へのアクセスを向上する」のか?

1. NICEに推奨されたことで使用量が増えたという例を聞いたことはある。

Ask the floor

薬価伝説(その2)

「類似薬効方式で薬価算定されることを期待してPhase3臨床試験の対照薬を設定する」

Q1: これを意識して対照薬を選択した経験は?

"YES" 4割、"NO" 1割

Q2: (2回目の挙手)

"それなりにある" 3割、

"まったくない" 2割

以上です。

なお、「Ask the floor」の値は挙手を直感的に集計したものであり正確とは限りません。