

欧米では、患者中心医療(“Patient Empowerment”, “Patient-centered”)といった概念が広く浸透しています。患者は自分自身で治療方針の最終決定をし、医師はそのサポート役であるといった考え方が主流になり、これは、医療関係者が患者のことを、PatientではなくClientあるいはCustomerと呼ぶことでも現れています。このような流れは、近年になって新薬の開発にも影響を与えるようになってきており、臨床試験における被験者の評価への参画をテーマに、Patient-Focused Drug Development、Patient Reported Outcome (PRO)といったキーワードが注目を集めています。

## 臨床アウトカムの分類とPROの定義

臨床アウトカムは入手元別に4つに分類されます<sup>1)</sup>。

1. 患者報告アウトカム(PRO)
2. 介護者が評価したアウトカム
3. 医療者が評価したアウトカム
4. 生理学的アウトカム(腎機能検査値など)

このうち、医薬品の臨床評価では、3と4が用いられることが多く、特に4の生理学的アウトカムは、現時点では信頼性の高い“客観的指標”と称して多くの評価で用いられています。

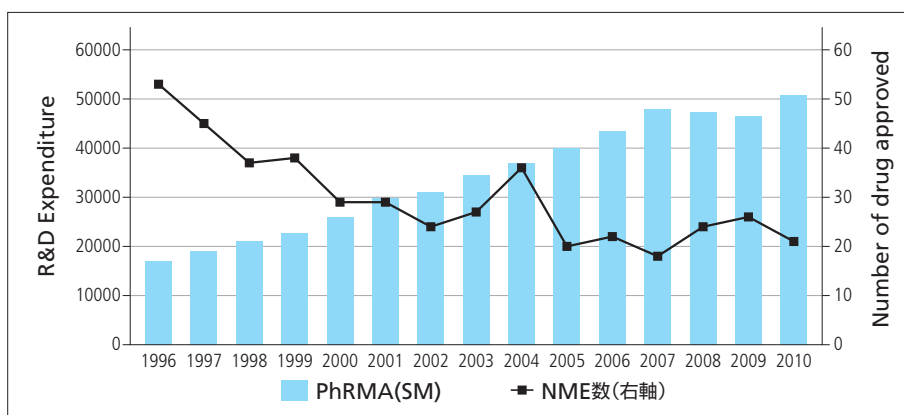
PRO(邦訳では「患者報告アウトカム」と訳される)という用語が国際的に使われだしたのは2001年と比較的新しく、その定義は、「臨床医などによる患者の回答の修正または解釈を介さない、患者の健康状

態に関する患者から直接得られた報告に基づく測定」とされています<sup>2)</sup>。日本ではまだなじみの薄いPROという概念は、欧米を中心に話題に上ることが多くなっており、近年、「新薬の価値評価」に大きな役割を担うという動きが明確になってきています。

## Patient-centered概念の浸透とPRO —米国の状況—

患者中心の流れと並行して、産官が共通して抱いた課題に、新薬開発の停滞があります(図1)。米国FDAでは、この停滞を打破する一つの方向として、「医薬品開発は患者ニーズに集中し、患者から有効性・安全性に関する情報を直接得ること」の重要性に注目し、表1、2に示されたようなさまざまな関連方針を打ち出しています。

図1 新薬開発における生産性の低下



出所：PhRMA, FDAの各ホームページ

1) ISPOR Book of Terms 「ヘルスケアサイエンスのための医薬経済学用語集」参照。

2) FDAのガイダンスに記載された定義を参照した。EMAのガイダンスにもPROに関し同様の定義が記載されている。

表1 米国における医薬品開発方針関連文書

2004年 3月	: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medicinal Products
2006年 3月	: Critical Path Opportunities List
2010年 3月	: Patient Protection and Affordable Care Act of 2010
2010年 10月	: Advancing Regulatory Science for Public Health
2011年 8月	: Advancing Regulatory Science at FDA
2011年 10月	: Driving Biomedical Innovation: Initiatives to Improve Products for Patients

表2 FDAによる患者に焦点を当てた臨床開発に関する発表内容の要約

<p><b>Integrating Patient Preferences into Benefit-Risk Analysis</b> (2012年4月17日 : DIA Meeting)</p> <p>新薬がリスクに見合ったベネフィットを持つかどうか、集計結果からマクロ的に判断しがちだが、患者毎にリスクとベネフィットの重みも異なっており、クリアな線引きができるものばかりではないと患者から直接情報を得ることの重要性を説明した。(CDERのTemple氏)</p>
<p><b>Context of Use for Clinical Outcome Assessment</b> (2012年4月25日 : FDA/DIA Statistics Forum 2012)</p> <p>PROに関しバイアスの可能性が懸念されるため、投与前後の変動ではなく、“各時点の状態”を評価することが重要としている。また、評価者の恣意が入り込む余地がないか、疾患に重要な要素にFocusしているか、他の要因による影響がないかを検討するよう求めている。(CDERのTemple氏)</p>
<p><b>Patient-Focused Drug Development</b> (2012年6月20日 : CIRS Workshop)</p> <p>患者は新薬審査の直接利害関係者であり、疾患の重篤性やアンメットニーズに患者視点を体系的に加えていくことは有益である。また、今後、新薬開発と並行して新たにPROを確立する際には、FDAは現在行われている通常の開発よりも早期に新薬開発者といっしょになって新規PROツール開発に携わっていくことも示している。(CDERのMullin氏)</p>

こういったFDAの動き以外に、米国ではPCORI (Patient-centered Outcomes Research Institute ; 患者中心のアウトカム研究所) という組織が最近立ち上がりました。PCORIは、実際の治療の場 (Real World) において、異なる治療方法、種々の薬剤からオプションを選択するために役立つ比較データの提供を目指しており、その中でも患者視点での評価が重要な位置を占めています。なお、PCORIのデータを薬剤費給付に直接リンクさせることや、強制力を持つ診療指針作成に用いることは禁じられており、英国NICE (英国国立臨床評価研究所) とは一線を画す形となっています。

**Patient-centered概念の浸透とPRO  
— 欧州の状況 —**

欧州では、各国独自の科学技術政策を統合管理し、

資金配分を行うための仕組みとしてフレームワーク計画が策定され、第7次フレームワークの中に、医薬品分野のイノベーション政策として、Innovative Medicine Initiative (IMI) が設立されました。

IMIが発表した「IMI Research Agenda 2008」では、新薬開発のボトルネックを解決する手段としてPatient-centeredの考え方が明確に打ち出され、2011年になって見直された「IMI Scientific Research Agenda Revision 2011」では、さらにこの考え方が色濃くなっています。IMIによると、**図2**の医薬品開発におけるキーワードの変遷にみられるように、20世紀前半は製造と品質が焦点だったものが、後半には新薬のターゲットをどこに求めるかに重点が移り、この10年はコンパニオン診断を含めた個別化医療が重要視されていると分析しています。そして、今後10年に亘って、「patient' as a data-

empowered and educated 'super-consumer'] への対応の方向に向かうであろうと考えられており、そのためのスタートとしては、医薬品開発は患者ニーズに集中していく必要があるとしています。このような背景から、新薬開発において“患者に焦点を当てた評価”がますます注目されることになると予想しています。

図2 医薬品開発におけるキーワードの変遷



注：IMI Scientific Research Agenda Revision 2011の「3.3.2 The Patient in the Focus of Research」の内容を図式化

### Patient-centered概念の浸透とPRO —日本の状況—

日本においても、企業が実施する臨床試験において、PROを評価項目とした臨床試験が徐々にですが増えつつあります。しかし、これは海外で立案され

たグローバル試験を実施する際、評価項目として挙げられてきているものと考えられ、日本を中心とした新規PROの戦略的な開発への応用という意味では後れをとっているのではないかと考えられています。具体的な動きとしては、唯一、2012年1月に、製薬協医薬品評価委員会が「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス(2007年版)」の追補版として、電子的に収集した患者による直接報告(ePRO)に対応するガイダンスを発行しているのみです。

アカデミアを中心としたPROの検討は、ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research) の日本部会のメンバーを中心に、近年になって徐々に検討が進められています。しかし、最近の日本の状況では、臨床アウトカム研究の中でもHTA、特に費用対効果研究に関する部分が注目を集めており、新薬開発へのPROの適用といった活動は必ずしも活発に行われている状況ではないといえます。

さらに、最近の審査報告書に関連する内容の記載がないか調査したところ、PRO尺度の妥当性を製造販売後臨床試験にて検討することが求められた品目が1品目みられましたが、その他は日本には疾患特異的なアウトカム測定法がないという問題提起のみ記載されていました(表3)。

表3 審査報告書における関連記載事項(PMDAホームページより)

イリボー錠	一般的なQOL評価尺度SF-36で本薬による改善がみられず、IBS特異的なQOL評価方法の確立とその評価方法を用いた本薬の改善効果検討が求められた。申請者は製造販売後臨床試験として、(患者報告による)IBS重症度、IBS特異的QOLを検討することとなった。
ノルディトロピン注(グロウジェクト注もほぼ同様の指摘)	QOL (NHP, CMI, SF-36, QoL-AGHDA) いずれのスコアの改善も示されず、その原因として、日本人と欧米人の国民性の違いとNHP, CMI, SF-36は疾患特異的な評価尺度ではないことなどがあげられた。今後、AGDHに対して日本人を対象として開発されたQOL尺度であるJAHQを使用し、日本人によるQOL検討を製造販売後試験として追加実施する。
ドキシル注	本剤のHealth-related QOL評価は、EORTEC-QOQ-C30の30項目に独自の22項目を追加して行われた。機構は、「QOL評価法としてバリデーションが行われていない本法の妥当性は不明であり、QOLについて評価することはできない」とした。
エボジン注	問題提起として、「貧血に伴う自覚症状の軽減とQOLの維持が検証された試験結果は示されていない」と指摘された。

## 審査当局におけるPRO関連ガイダンス

FDAは2009年にPRO測定について直接示したガイダンスを発布しています<sup>3)</sup>。このガイダンスはPRO成績をラベルクレーム（添付文書等のプロモーション情報）として用いるための開発企業へのガイダンスとして公布されたものですが、PRO尺度を開発する際の内容の妥当性、信頼性を確保するための課題、FDAへ関連資料を提出する際の留意事項なども記載されています。注目すべき事項として、このガイダンス中では、文化的、言語的な違いもPRO評価に影響しうると考え、それぞれの地域・言語でのPROツールの妥当性確認の重要性も言及されています。

一方、欧州EMAには、PROに関する直接のガイダンスは存在しません。しかし、バイオマーカーなどを含め新たな方法・手法を開発者が試みる際の一般的なガイダンス“Qualification of Novel Methodologies for Drug Development”が出されており、この中でPRO尺度設定に利用可能な内容が含まれたガイダンスとなっています<sup>4)</sup>。

現在のところ、日本の審査当局にPRO関連の指針を作成するといった動きはみられません。講演の場で「新規PRO設定に際し、事前に相談に乗る」といった発言にとどまっており、欧米に比較して、行政的な対応は進んでいないと言わざるを得ない状況です。

## まとめ

近年、米国においては、新薬の価値として、プラセボに優るといふ絶対的価値に加えて、治療を選択するためのエビデンスとなる相対的価値も重視されてきており、これらの点を追求するために、Patient-centered、Patient-FocusedおよびPROといった概念に結び付き、FDAによる強力な後押しにより一連の検討が進んできています。

欧州においては、Research Agendaに新薬開発

分野の予算を付ける際、ボトルネックを同定し、これを解決するという一貫したアプローチを取っており、これに基づき将来の患者像を、“educated super-consumer”と表現し、患者中心の方向性をさらに推し進める方針を表しています。ここ10年間のEUのイノベーションを取り巻く取り組みは決して成功したとはいえ、折々での反省から、患者側からの検討が新薬開発の停滞を打破する突破口になる可能性があり、今後欧州が世界をリードするために不可欠なアプローチであるとみなしています。

一方、日本においては、患者の直接評価に注目するといった概念が、新薬開発で浸透しているとは言えず、新規PROを設定し臨床評価に使用する際のガイドラインを作成する動きもみられないことから、欧米の対応に比べて大きく後れを取っていると言わざるを得ない状況です。患者の望ましいと思う項目や苦痛となる項目、また、そのレベルは、疾患によって異なり、その病態の対象患者にとって、QOLを評価するのに最も適切な指標を確立しなければ意味をなしません。同時に、患者による直接報告という性質上、その国の言語・文化や生活にも影響されるため、単に欧米の翻訳版を使うだけではエビデンスとして認められず、それぞれの国・地域でPROの最適化を行わなければなりません。今後、日本においてもPROに関し真摯に検討していかなければ、PROを重要なアウトカムとした国際共同試験に、日本が参画できず、世界の開発から取り残されるといった可能性も生じてくるものと思われれます。

新薬の評価の場で「患者の直接評価を聞く」ということは、新薬開発の歴史の中で原点に回帰する動きといえるものかもしれません。わが国も新薬開発国の一つとして、日本人における患者の直接評価の妥当性の検討を避けて通ることができないものと考えています。

（医薬産業政策研究所 首席研究員 小林 和道）

3) FDA Guidance for Industry: PRO Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (2009年12月)。

4) 他に参考になりうる指針として、Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the use of health related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products (2005年7月制定、2006年1月より実効)がある。