

REVIEW

# 未承認薬のコンパッションネート使用

— 日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか —

## Compassionate Use of Unapproved Drugs

— How Can We Fulfill Japanese Patients' Needs to Access Unapproved Drugs ? —

寺岡章雄<sup>1)</sup> 津谷喜一郎<sup>2)</sup>

### 目次

はじめに	110		
<b>I 米国におけるCU</b>		<b>IV 日本における未承認薬の人的アクセス</b>	
1. 「研究用」表示のもとで医師が支障なく治療目的に使用	112	1. 3つの治療域で公的に行われてきた人的アクセス	130
2. 文書規定がない中でFDAはIND申請受諾の形で治療使用を適宜承認	112	2. 厚生労働省の有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会でイメージされた日本のCU	133
3. CUの法制化	113	3. 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会で取り上げられた日本のCU	134
4. 医薬品規制と患者の「未承認薬のアクセス権」	114	4. 日本における未承認薬の人的アクセスの小括	134
5. FDAが未承認薬のアクセスを拡大	115	<b>V コンパッションネート使用の設計における論点に関して</b>	
6. 拡大アクセスの対象範囲をREMS対象の既承認薬にも拡大	117	1. 患者の自律と行政による保護・介入はどうあるべきか？	136
7. CUにいくつかの問題点	118	2. 未承認薬へのアクセスはどうあるべきか？	140
8. 米国におけるCUの小括	119	3. CUにおける有害事象はどのように扱われるべきか？	144
<b>II 欧州(EU)におけるCU</b>		4. CUにおける関係者の役割とコミュニケーションはどうあるべきか？	145
1. EU指令(1989)を受け全加盟国にCU	121	<b>VI CU設計への7つの提言: 日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか</b>	146
2. 欧州各国におけるCU	121	おわりに	147
3. EU全体としてのCUの共通理念と方針	125	文献と注記	148
4. EUにおけるCUの小括	126		
<b>III 韓国におけるCU</b>			
1. オーフアンドラッグセンターの設立	127		
2. 欧米先進国の未承認薬治療使用制度を導入	127		
3. 患者の経済的負担軽減に課題	128		
4. 韓国におけるCUの小括	129		

<sup>1)</sup> 京都大学大学院医学研究科健康情報学

<sup>2)</sup> 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

Akio Teraoka: Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health; Kiichiro Tsutani: Department of Drug Policy and Management (DPM), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

著者連絡先: teraoka@carrot.ocn.ne.jp

## ABSTRACT

Compassionate use (CU) is commonly known as limited supply of unapproved drugs to patients who suffer from life-threatening or chronically debilitating diseases for whom authorized therapies have failed or do not exist and who cannot enter clinical trials. In drug regulation, CU casts very tough but relevant questions on its application; the trade-off between patients' free access to such medications, on the one hand, and safeguarding the patient and ensuring the continued integrity of the scientific process that collect data in randomized controlled trial, on the other. Although some developed countries already have systems for CU as exceptional measures, Japan does not have yet. Consequently, the recent increase in the personal imports of unapproved medicines has become a serious social problem which has awakened Japanese to the need for a kind of risk management. Inasmuch as one third of Japanese die due to cancer, many cancer patients want greater access to unapproved drugs through CU. So the introduction of a system for CU in Japan is a matter of utmost urgency. We reviewed the history and status of implementation of CU in the USA, Europe, and our neighboring country, Korea. We also reviewed Japanese history on the supply of unapproved drugs for intractable diseases on humanitarian grounds in limited therapeutic areas. We showed our points of view, specifically, how we can meet the demands of Japanese patients with intractable diseases. We believe this review will make a great contribution about planning and developing the regulatory system for CU in Japan.

## KEY WORDS

Compassionate use, Unapproved drugs, System introduction to Japan, Drug regulation

## はじめに

医薬品は国民の健康と生命に直接関わるものであり、10年以上の年月を費やし、基礎研究・非臨床試験・臨床試験(治験)の過程を経て有効性と安全性が検討される。そして医薬品医療機器総合機構で審査を受け、厚生労働省で承認を得て販売されるシステムが確立されている。この薬の誕生までを薬を創造するという意味で「創薬」と呼ぶ<sup>1)</sup>。今や国民の死亡原因の3分の1を占めるようになった<sup>2)</sup>がんの治療薬をはじめ、国民の創薬への期待は大きい。

創薬は国際的になされているが日本では「ドラッグラグ」(drug lag)<sup>3)</sup>として知られる開発の遅れを生じたり、あるいは開発されていないため承認されていないものがある。これが本稿の主対象とする「未承認薬」であり、これに海外でも承認はまだだが開発の後期段階にある国内外の有望な未承認の新薬も含めて論じる。

患者が未承認薬にアクセスするという面からみると、臨床試験への参加によるのが通常の優先されるプロセスである。しかし、周囲で臨床試験が行われていない、あるいは被験者に求められる条件をその患者が満たさないなどの理由でそれもできない場合に、考えられるアクセスとして海外の承認薬や国内外で開発中の治験薬の臨床試験によらない入手がある。がんなど命を脅かされる疾患に罹患し、ほかに治療手段がない患者は、自分の命を救うかもしれないそれらのものを試したいという要望を強く持つのも自然なことである。

これに応え、欧米諸国には「例外的措置」として「コンパッションエート使用」(compassionate use: CU)と総称される一定のルールのもとでの未承認薬の公的なアクセス制度がある。「コンパッションエート」(compassionate)とは「思いやりのある」ないし「同情心の深い」という意味である。CUは「未承認薬の人道的アクセス制度」とも言い換えられるであろう。

一方、日本においてはこのような制度がなく、未

承認薬にアクセスする臨床試験以外の方法は、医師あるいは患者の自己責任による国外からの「個人輸入」である。個人輸入の名称ではあるが、医師が医療機関で複数の患者に用いる薬剤をまとめて輸入することも認められている。辻らが、個人輸入を行う際に必要な薬監証明(医薬品の輸入証明書)の現状を調査した結果によれば、2005年における個人輸入の実数は12,196件に上っている<sup>4)</sup>。厚生労働省が2007年11月-2008年1月に行った調査では、300床以上の大規模医療機関の6割が、がんや難治性疾患などの未承認薬を使用しており、1件あたり約250万円の費用がかかり、入手方法は8割が個人輸入であった<sup>5)</sup>。個人輸入の実務は多くの場合業者が代行しているが、未承認薬の取り扱いに資格などは定められておらず、不確かな業者によるインターネット販売が問題となるケースも後を絶たない<sup>6,7)</sup>。過去に胎児に対する障害で大きな薬害をもたらしたthalidomide<sup>8)</sup>が、多発性骨髄腫などの治療薬として2001年度には約15万錠も個人輸入された。それを契機に未承認薬のリスク管理のあり方が社会的な課題ともなっている<sup>9)</sup>。

そうした状況も踏まえ、厚生労働省の「有効で安全な医薬品を迅速に供給するための検討会」が、国の承認を経ない未承認薬の使用について2007年4月-6月の3回の会議で論議し、保健衛生上の観点から、医師等以外の者による個人輸入に制限を加えることとあわせ、CUを日本に導入するアクションを求める報告書<sup>10)</sup>を2007年7月27日にまとめた。制度の具体化はまだこれからの段階である。

2009年4月30日には、社会的にも大きな話題を呼んでいる厚生労働省の「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が、第1次提言<sup>11)</sup>のなかでCUをとりあげ、慎重な制度設計と検討を求めている。

これまで、日本でCUに関連した論文としては、辻が未承認薬使用に関する欧州各国の制度について研究し、日本における制度設計について提言したものの<sup>12)</sup>があるのみである。辻はこの論文で、英国・フランス・スイスを中心に欧州における未承認薬使用制度について調査し、欧州各国の制度の比較分析、欧州の制度と日本の輸入監視システムとの比較分析から日本における未承認薬使用設計に向けた示唆を得ている。辻は、米国では製薬企業による臨床試験

の形で未承認薬の治療使用がなされているのとは異なり、欧州では一定の条件を設けたうえで未承認薬の輸入を認める制度が整備されていることに注目している。そして日本の制度設計について、製薬企業に依存が大きい米国型の制度は困難で、英国の輸入者資格制などに学び、治験とは明確に異なる枠組みでの制度設計を図るべきでないかとしている。辻の論文は未承認薬使用の歴史的経緯や理念・問題点などCUそのものを全般的に研究したものではない。

そこで、本研究ではCUがはじめて制度化した米国をはじめ世界中のCUに関する状況をレビューし、論点を抽出して考察を加えることにした。方法としては各種関連文献に目を通すとともに、この領域に関心を持つ複数の研究者へのインタビューを行い、さらにPubMedやGoogleなどで“compassionate use”, “expanded access”<sup>13)</sup>を検索し、またEUや主要国の医薬品規制庁のwebsiteから情報を得て整理分析した。

本稿の構成は、第1章で米国、第2章でEUにおけるCUの歴史的経緯と現状について記載する。第3章でほとんど知られていないが制度が進んでいる隣国の韓国におけるCUを紹介する。第4章では日本においても限定的ではあるが未承認薬の人的アクセスが公的に実施されてきた3つの分野があるのでそれらを記載する。また、厚生労働省の「有効で安全な医薬品を迅速に供給するための検討会」報告書がイメージするCUについて記載する。第5章で以上から抽出されたCU制度設計における論点について考察する。第6章でCUを日本に導入し、患者のアクセスの願いにどう応えるかの観点から提言を試みる。

## I 米国におけるCU<sup>14)</sup>

日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH)が1991年に始まり、日米EUの医薬品規制が共通化されたとは言っても、なお米国における薬事制度は世界的に見て先進的であり、そこでのCUの歴史的経緯を知ることは日本のCUを考えるうえでインパクトが大きい。いくつかの時期に分け、全体の流れをTable 1に示す。

**Table 1 Mechanism of expanded access in USA**

1960 年代
オーファンドラッグ IND (Orphan drug IND)
個別研究者 IND (Individual investigator IND)
コンパッションネートユース IND (Compassionate use IND)
1970 年代
オープンラベルの安全性研究 (Open-label safety study)
グループ C がん治療薬 IND (Group C cancer drug IND)
1980 年代
治療 IND (Treatment IND)⇒連邦規則集 (Code of Federal Register) 21CFR312.34
並行トラック・プロトコール (Parallel track protocol)

IND: 研究用新薬 (Investigational New Drug)

### 1. 「研究用」表示のもとで医師が支障なく治療目的に使用: FDC法が成立, 未承認薬の研究使用規制はFDAの権限で(1938-1962)<sup>15)</sup>

1906年, 食品医薬品を規制する米国で初めての法律である連邦食品・医薬品法 (Federal Food and Drugs Act) が制定され, 消費者は食品・医薬品のラベルを通じてその品質について情報を得られるようになった。そして規制官庁として, 食品医薬品庁 (Food and Drug Administration: FDA) が設立された。FDAは消費者保護を目的とした米国で初めての官庁であり, 100年以上の歴史を有している。

1937年に有毒な diethylene glycol を溶媒として含有した elixir 剤で100人を超える死者を出した後, 1938年に連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug and Cosmetic Act: FDC法) が制定され, 販売前に医薬品が安全であるという証明を求められるようになった。

このFDC法には, 未承認薬の治療を目的とした使用に関連する条項として505条i項があり, その内容は医薬品候補物質の研究的使用を規制するルールの作成権限を, 議会がFDAに委ねるものであった。

FDAはこの権限により, 研究的使用規制での4つの要求事項として, 1) 未承認薬には「研究用限定」(for investigational use only) と表示, 2) 専門家のみに供給され, 研究目的のみに使用, 3) 専門家は適切な施設内において使用, 4) スポンサーは製造販売承認されるまでは研究用のみに使用するという研究者が署名した文書を取得, を定めた。なお, ここでいう「スポンサー」(sponsor) とは, 日本で使われる資

金提供者の意味ではなく, 米国連邦規則集 (Code of Federal Register: CFR) でも定義されている, 臨床研究を企画し, 実施し, ないし (and/or) 資金調達をする個人または組織を意味している。「専門家」(expert), 「適切な施設」(adequate facilities), 「研究目的の使用」(investigational use) などについては規定されず, 實際上, スポンサーの同意があれば医師が未承認薬を治療目的に使用するのに実質的な支障は存在しなかった。

### 2. 文書規定がない中でFDAはIND申請受諾の形で治療使用を適宜承認: キーフォーバー・ハリス医薬品改正法が臨床試験にIND申請を義務化(1962-1980年代はじめ)<sup>15)</sup>

1962年, thalidomideによる胎児障害が明らかになった後, FDC法が初めて改正され (Kefauver-Harris Drug Amendments, キーフォーバー・ハリス医薬品改正法), スポンサーは臨床試験を行う前に研究用新薬 (Investigational New Drug: IND) 申請を行わねばならないことが定められた。承認申請を目指す臨床試験のみならず, 承認されていないすべての研究用新薬のヒトへの使用を規制するものである。しかし, 505条i項関連では大きな変化はなく, 唯一義務条項として追加されたのが, 研究者は研究用新薬を用いる患者一人ひとりからインフォームド・コンセント (informed consent: 説明を受けたうえでの同意) を得ることであった。1963年, FDAは研究用新薬の治療使用について初めてプレスリリースした。FDAは, 患者の命が脅かされており研究用新薬の使用が緊急

に必要な場合は、研究者がFDAの承認を電話で求めるケースなどに柔軟に対応し、規制面での障害はないとした。

1960年代にFDAの医系担当官は、いくつかの方法で未承認薬の拡大アクセス(未承認薬の治療使用)を、IND申請を受諾する形で承認していた。1) オーフアンドラッグ(orphan drug) IND, 2) 個別研究者(individual investigator) IND, 3) コンパッショネートユースINDである。第1のオーファンドラッグの概念は1962年以前から存在し、今日でも使用されており、まれな疾病の治療のために開発された薬剤を指す<sup>16)</sup>。1983年、議会はオーファンドラッグ開発奨励のため、経済的な優遇措置を講じるオーファンドラッグ法を制定している。第2の個別研究者INDは、既存の臨床試験に組み入れることが困難な患者を、医師が未承認薬で治療することを可能にしたものである。第3のコンパッショネートユースINDは、スポンサーが新薬の製造販売承認申請(New Drug Application: NDA)をしてから承認が下りるまでの期間に患者を治療する目的で使用する場合などである。1960年代の終わりには、このコンパッショネートユースINDは第2の個別研究者INDを包含していくことになる。

1970年代には、さらに2つの拡大アクセスの方法が加わる。4) オープンラベルの安全性研究(open-label safety study), 5) グループCがん治療薬IND(Group C cancer drug IND)である。第4のオープンラベルの安全性研究は、オープン参加登録(open enrollment)またはオープンプロトコル(open protocol)とも呼ばれる。比較試験(controlled trial)<sup>17)</sup>のスポンサーは、1970年代前半に比較試験と並行してオープンラベルの安全性研究を行うことを認められ、多数の患者が未承認薬で治療を受けることを可能にした。第5のグループCがん治療薬INDは、FDAが1976年に、国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)によって供給されたがん治療用未承認薬へのアクセスを促進させるものとして受け入れたものである。

なお、オープンラベルの安全性研究はその名称が示すように比較群がなく、遮蔽もされていない臨床試験である。データ収集が最小限にしか行われないうなど、信頼性が高く意義のあるデータとならなかつたため、FDAはその後2006年12月にそのようなものは治療INDとするよう「オープンラベルの安全性研究」

の抑制に乗り出している<sup>18)</sup>。

これらの制度は、この期間に通常の医薬品の開発過程や製造承認過程が文書でいっそう形を整えたのとは対照的に、FDAのポリシーを文書にしたものがないという不安定な状況のなかで進められたものであった。1962年から1980年の初めまで、未承認薬のアクセスはおもに電話を通じてその承諾を得るという非公式な過程であった。研究者から電話連絡を受けた担当官が未承認薬の使用を承認する基準も4つだけの単純なもので、1) 製造者が未承認薬の供給に同意、2) 医師には処方の意味が存在、3) 患者にはインフォームド・コンセントを与える意味が存在、4) 治療が受け入れ難い害を与えないと信じられるいくらかの理由が存在、というものであった。そうした柔軟性のもとで患者は遅滞なく未承認薬にアクセスできたものの、文書がないため周知がなされなかったり混乱をもたらしたりするなどの欠点があり、未承認薬の明確で均一なアプローチの必要性が論議されていた。

### 3. CUの法制化: 1980年代のエイズの流行がもたらしたものの(1987)<sup>15)</sup>

医薬品の開発過程、製造承認過程、そして未承認薬の治療使用に前例のない激動をもたらしたのが、1980年代のエイズ・パンデミックであった。Edgarら<sup>19)</sup>は、「規制過程へのエイズの挑戦」「エイズの流行は、突然にそして系統的に、医薬品の規制と使用についての米国人の態度と慣習を変えつつある」と表現している。FDAは1906年米国で初めての消費者保護を目的とする官庁として創設され、そうした立場から医薬品の規制を進めてきたのであるが、1988年にFDAは本部の前に横たわるエイズ患者とその支援者から「私はFDAの罪業で死んだ」「私はプラセボを割りつけられた」<sup>19)</sup>との抗議を受ける。「自分自身の治療手段を選ぶのは患者固有の権利であり、規制制度はそれを否定すべきでない」<sup>19)</sup>とする新たな論理に直面し、FDAは既存の制度とそれらとの調和を模索する。そのなかで「未承認薬の治療使用」が国の法的な制度として形作られることとなる。

エイズ・パンデミックによってもたらされた変化は、3つのカテゴリーに分類される。1) 新薬の開発と臨床試験への患者と患者を取り巻くコミュニティ

の関与の広がり、2) 開発に要する時間と承認審査期間を短縮、3) 有望な未承認薬のアクセスを促進、の3つである。

エイズ患者の増大のもとで、エイズ治療薬の開発と臨床試験推進のためのコミュニティプログラム (community program) が創設され、多くのエイズ患者や支援者がコミュニティプログラムの推進に関与した。

エイズ治療薬 zidovudine (別名 azidothymidine: AZT) について開発と承認に要する期間短縮の実例をみると、NCIとデューク大学での有望な第I相試験成績を受けて、1986年2月、全国12のメディカルセンターで第II相のプラセボ対照ランダム化比較臨床試験 (RCT) が開始された。1986年9月、プラセボでは137例中19例が死亡したのに対し、AZTでは145例中死亡は1例のみという劇的な中間解析結果が得られ、試験は中断された。製造者は1986年12月承認申請を行った。1987年3月、FDAは第III相試験なしでAZTを承認した。

1988年にFDAは、エイズ・パーキンソン病・進行の早いがんなどの命を脅かす重篤な消耗性疾患に対する医薬品については、第II相で生存時間の改善ないしは不可逆的な病状進行に対しそれを抑制することが示されれば、第III相データがなくとも製造販売承認をすと表明した。

エイズ流行がもたらした緊急状況のなかで、エイズ患者が未承認薬にアクセスするのを促進するために、「治療IND」 (treatment IND) と「並行トラック・プロトコル」 (parallel track protocol) という2つの対処手段がとられた。これらは1960年代に源をもつアプローチの手段が進展したものである (Table 1)。

「治療IND」は、拡大アクセスの概念をIND規制と調和させようとする長い努力に基づき形成されたものである。1980年代に入り、未承認薬を求める患者の増大に加えエイズ流行が始まり、文書となった規則もないまま電話での会話で処理できるものでははやなかった。1983年6月、FDAは未承認薬の治療への使用について“proposed rule”<sup>20)</sup>を示した。ここでは未承認薬の治療使用について非常に広く解釈しており、FDAは重篤な疾患をもった患者に対する治療プロトコルを開発のどの段階でも承認可能であった。それは、「コンパッションネートユースIND」や

「オーファンドラッグIND」などのこれまでの拡大アクセスのすべてのバージョン (版) を組み入れたものであった。「重篤」 (serious) の解釈については医師と患者の判断に委ねられた。供給薬剤には、比較的安全でかつおそらく有効 (may be effective) であることを示す臨床的なエビデンスが必要とされた。また、臨床試験を阻害しないよう、スポンサーは比較臨床試験を継続し、製造販売の完全承認を目指し常に努力すること (due diligence) とされた。

この“proposed rule”は、パブリックコメント (意見公募) を経て、1987年5月に“final rule”となった。“final rule”は、連邦規則集 (Code of Federal Register: CFR) に取り込まれ (21CFR312.34)、初めてCUが法制化された。

「並行トラック・プロトコル」は、1989年12月に拡大アクセスの新たな方法として加えられ、1990年5月に“proposed rule”が官報に掲載された。エイズの標準治療を受けられない患者が、未承認の有望なエイズ薬を得やすくしたものである。1992年10月 stavudine (d41) がFDAの「並行トラック」政策のもとでの最初のエイズ薬として供給され、その後も第I相を終了して第II相に入ったばかりという早い開発段階の未承認薬が、通常の臨床試験と並行して多くの患者に供給された。

1990年3月にFDAは、エイズや新生児呼吸促進症候群などの治験薬を含む18の「治療IND」を承認した。約20,000人の患者が未承認薬にアクセスしたが、それでもその数はエイズ患者や支援者が期待したよりも少なかった。

一方「並行トラック」については、患者アクセスを過度に優先して、医薬品規制の基盤となっている安全性・有効性確保のフィロソフィーが突き崩されるのではないかと科学コミュニティで論議を呼び、この論議は今日まで続いている。なお、「並行トラック」は“final rule”とはなっておらず、したがってCFRには記載されていない。

#### 4. 医薬品規制と患者の「未承認薬のアクセス権」：アピゲイル訴訟 (2003-2008)

エイズ・パンデミックのなかで台頭した患者の「自律」・「自己決定権」<sup>21)</sup>を基盤とする「未承認薬のアクセス権」の考え方であるが、今世紀になって米

国で注目される訴訟展開があった。米国では、市民団体アビゲイル・アライアンス (Abigail Alliance for Better Access to Development Drugs, 未承認薬のより良いアクセスのためのアビゲイル同盟)<sup>22)</sup> とワシントン法律協会 (Washington Legal Foundation) が、未承認薬へのアクセス拡大を求め、活発な活動を行っている。アビゲイル・アライアンスは、活発な女子学生であったアビゲイル (Abigail Burroughs) が頭部と頸部のがんで命を失うのを助けようとした父親が2001年3月に創立した。医師からアビゲイルにはEGFR (表皮成長因子受容体) の作用を抑制する抗がん剤の有効性が期待されると聞いた父親は、当時未承認薬であったcetuximabと gefitinib を求めて奔走するがかなえられず、アビゲイルは2001年6月に亡くなった。

2003年6月、アビゲイル・アライアンスはワシントン法律協会とともに、FDAに対し、従来の「迅速承認」(accelerated approval) と「完全承認」(full approval) からなる医薬品販売承認制度に、命を救う医薬品に対する「初期承認」(initial approval) を加え、3段階 (Tier 1-3: tierとは層layerの意味) の承認制度とし、必要な患者に未承認薬を早い開発段階で供給できるようにするよう求める市民請願 (citizen's petition) を行った。

市民請願ではその実現が難しいと知った両団体は、2003年7月、FDAを相手取り連邦裁判所に提訴した。訴状は、患者の命を救う可能性があるとして医師から推奨された未承認薬を患者が購入できないのは、「何人も正当な法の手続き (デュー・プロセス, due process of law) によらずに生命・自由・財産を奪われない」とする合衆国憲法に定められた基本的人権の侵害としている。

この訴訟は、米国のCUが制度の複雑さや患者・医師が製薬企業の承認をあらかじめ得ることを前提条件としていることなどで十分機能していないことから、未承認薬のアクセス拡大を求める患者・家族などから一定の支持を得た。反面、とりわけ第I相臨床試験 (医薬品臨床開発の初期段階に行うごく少数の被験者で安全性に主眼をおいた試験) のみを終了した未承認薬についてその販売を求めたことは、通常の医薬品の販売承認制度の枠組みとの関連で多くの反対意見を招いた。またアビゲイルの父親が求

めた未承認薬の一つがその後RCTで有効性が確認できず、新たな患者への使用が保留された gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) であったことも論議を呼んだ。

2004年8月、連邦コロンビア特別区地方裁判所は、末期患者に対する未承認薬の販売を承認せずFDAのポリシーが基本的人権の侵害にはあたらないとする判決を下した。両団体は上訴するとともに議会に対するロビー活動を強め、2005年11月にはブラウンバック (Sam Brownback) 上院議員などにより、「アクセス法」(Access, Compassion, Care, and Ethics for Seriously Ill Patients Act: ACCESS Act) と呼ばれる Tier 1-3の3段階承認制度とし、初期承認 (Tier 1) を得た医薬品の販売を認める法律案 (S1956)<sup>23)</sup> が提出された。

2006年5月、連邦コロンビア特別区控訴裁判所は、2対1ではあるがワシントン法律協会とアビゲイル・アライアンスの主張を認める判決を下し、世界的な注目を集めた。FDAは連邦控訴裁判所に再審理を求めた。

FDAの再審理要請に対し、連邦控訴裁判所は2007年3月1日、これを受理した。そして2007年8月7日、10人の裁判官全員出席での大法廷審理による判決 (En Banc decision) が下された。8対2で基本的人権の侵害にはあたらないとの裁定で連邦地裁の判決を支持するものであった。ワシントン法律協会とアビゲイル・アライアンスはさらに連邦最高裁に上訴したが、連邦最高裁は上訴を認めず判決が確定した。

## 5. FDAが未承認薬のアクセスを拡大: 未承認薬の治療使用に新たな規定 (2006-2009)

FDAはアビゲイル訴訟に対応する一方で、重篤な疾患患者が未承認薬のアクセスをより広くよりたやすく行えるよう「研究用薬剤の治療使用への拡大アクセス」のproposed ruleを2006年12月14日の官報に掲載した<sup>24)</sup>。また、これに関連して官報の同じ号に「研究用薬剤の料金請求」(Charging for Investigational Drugs) のproposed ruleを掲載した<sup>25)</sup>。その後3年近くが経過した2009年8月に、これらのfinal ruleが官報に掲載された<sup>26,27)</sup>。

治療使用への拡大アクセスのruleは、従来の対象患者は緊急時を含む個々の患者の使用と大集団の患者の広範囲な使用の2つとなっていたが、中間的な

人数の患者グループを加え3つとする改訂により、どんな環境にいる患者でもアクセスしやすくする趣旨である。FDAは1997年から2005年に年平均で659件の緊急時を含む個々の患者のINDを受理している。final ruleから3年後には申請が40-60%増加すると見込んでいる。中間的な人数の患者グループについては、2000年から2002年にこのカテゴリーはなかったが年平均で55件を受理したと推定している。final ruleから3年後には申請が20-40%増加すると見込んでいる。

拡大アクセス適用の基準としては、患者に研究用新薬のアクセスを保証する必要性と、患者安全の確保と医薬品承認過程の保全の必要性とのバランスに留意して、次の3つをあげている。

1) 患者は重篤または、ただちに命を脅かされる状況にあり、代替する療法がない。

2) 期待される有効性は考えられるリスクを受け入れ得るものであり、リスクは治療する病状にとって非合理的なものでない。

3) 販売承認のための臨床試験の遂行を妨げるものでない。

そして、医師は患者へのリスクが疾病からのリスクを上回るものでないことを判断し、当局は患者が臨床試験などでその研究用新薬を得ることができないと結論したものでなければならぬとしている。

対象とする「ただちに生命を脅かす疾患」(“immediately life-threatening disease”)は、「死亡が数ヵ月以内に起こると合理的にみなされる、または治療がなければ死亡が早まるような時期にある疾患」と定義されている。Proposed ruleに対するパブリックコメントで対象が過大にならないよう定義がされるべきとの意見が出された「重篤な疾病と状態」(“serious diseases and condition”)については、重篤かどうかは生存期間・日常機能のような因子に対するインパクトに基づき臨床的に判断され、治療されなければより重篤な病態に進行する可能性があるなどの定義がされているFirst Track Guidance<sup>28)</sup>に準じて定義されることになった。ただしFDAは必要な患者のアクセスを妨げないよう柔軟に運用したいとし、それらの疾病や状態が現在存在しているかどうかにかかわらずとの文言を付した。

また、製薬企業などのスポンサーは拡大アクセス

プログラムで認可された医師に、当該研究用新薬の副作用等の情報を含んだ冊子を提供することが定められた。

final ruleではこの他に、proposed ruleに対し特記される追加改訂があった。通常FDAの拡大アクセスプログラムは未承認薬を対象とするものであるが、特別なケースとして2つの場合に既承認薬も対象とすることが定められた。

一つは、proposed ruleが出された翌年の2007年9月、議会で可決されたFDA再生法(FDA Amendment Act: FDAAA)でリスク評価・軽減策(Risk Evaluation and Mitigation Strategies: REMS)の対象となり販売に一定の制限を受けることになった医薬品を、医師が拡大アクセスプログラムでどのように他の治療選択肢のない患者に供給するかの検討を、FDAが求められたことによる。FDAは、final ruleでそれらの既承認薬を拡大アクセスプログラムの対象とすることを定めた。これについては次節で詳述する。

いま一つは、拡大アクセスの対象となるような疾患への適用拡大を企業が投与経路や剤型の変更と併せて開発中で臨床試験実施段階にある場合、企業が希望すれば既承認薬を拡大アクセスプログラムの対象とするよう定めたものである。これについてFDAは、対象としなければ既承認薬から有効成分を抽出し調合(compounding)される可能性があり、患者を不必要なリスクにさらすことを防止するために行ったと説明している。

一方、研究用医薬品の料金請求のルールは、企業が臨床試験や拡大アクセス(CU)で用いる未承認薬を有償にする場合の基準や手続きなどについて明確化を図ったものである。CUについては有償供与を正式に認め基準・手続きを定めることで、企業がCUに取り組む際の負担を軽減し、CUの促進をはかるという趣旨である。その際、有償供与はFDAの承認を得る形とした。FDAは承認制にする理由として2つのチェック項目をあげている。1つは、有償とすることが販売承認に必要な臨床試験を妨げないことを、企業から提出された臨床試験計画で厳しく確認することである。いま1つは、請求される代金が適切なものであるかのチェックで、製薬企業が患者に料金請求できる範囲は、個々の患者対象のCUでは直接費(direct cost)のみとし、中間的な人数の患者集団

対象および大規模な患者集団対象のCUでは直接費と拡大アクセスプログラムの管理に必要な費用 (administrative cost) に限るとしている。FDAは患者に請求されるこれらの費用が貧乏な患者のアクセスを妨げるのではないかと心配を共有し、これらの費用が保険償還されるのを強く望むとしている。

FDAは、final ruleの公示と同時に、患者・市民 (consumers) を対象とした「研究用製剤 (investigational drugs) のアクセス」のwebsiteを開設した。臨床試験によるアクセスと臨床試験以外のアクセス (expanded access) の両者について平易に解説している。たとえば「患者はリスクから守られますか？」では、研究用製剤については連邦法が患者を保護するためにIRB (Institutional Review Board, 治験審査委員会) での審査を義務づけていること、ベネフィットに光が当てられているなかでも、IRBではリスクが許容し得るものであることが通常確認されることが書かれている。しかし、予期せぬ重大なリスクがあるかも知れないこと、そうしたことを患者が理解したことの徹底のためインフォームド・コンセント書類の審査がIRBに求められていることが記載されている。また、エイズやがんの患者・家族と接遇の経験を積んだOffice of Special Health Issuesの職員がいつでも相談にのることなどが書かれている<sup>29)</sup>。

## 6. 拡大アクセスの対象範囲をREMS対象の既承認薬にも拡大: FDA再生法の成立 (2007.9) と拡大アクセスのfinal rule (2009.8)

2007年9月、米国議会がFDA再生法を可決、大統領の署名で成立した。この法律は、大型製品であるCOX-2阻害系の消炎鎮痛剤rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) が心血管系の副作用で2004年9月に販売停止されるなどで、FDAは創立100周年を前にその安全性管理体制が問われる事態となり、議会が米国政府説明責任局 (U.S. Government Accountability Office: GAO) (2006.3)、米国立科学アカデミー医学研究所 (Institute of Medicine: IOM) (2007.3) から提出された改善策を審議し、まとめたものである。FDA再生法は、医薬品が開発され製品となり、やがては使われなくなるまでそのライフサイクルの全期間の安全性をFDAが監視し、必要な施策を企業に求める権限をFDAに与えた。その一環としてFDAは企業に、医薬品のベネ

フィットがリスクを常に上回るようリスクを最小化する安全対策であるREMSの作成を指示できるようになった。

FDA再生法は、REMSの適用対象となり安全使用がはかられている医薬品とFDC法561項 (未承認の治療・診断への拡大アクセス) との関係について、「アクセスを保証する特別な (additional) メカニズム」の項を設け、「保健福祉長官 (the Secretary) は561項のメカニズムのもとで医師がどのように患者にREMS対象医薬品の供給をできるかについての規定を定めるものとする」とした。

本稿では、CUについて命を脅かす疾患でほかに治療選択肢がなく臨床試験への参加もできない患者に対する「未承認薬」の人的供給とする文脈で記載してきている。しかし、REMS対象医薬品は「未承認薬」ではなく、既承認薬であり、その適応外使用により同様の目的に用いることを意味する。これは医師の適応外処方完全合法であり、一定の使用制限が加わるREMS対象薬となって初めて処方の是非が問題となるという米国の事情によるものである。

これについて2008年10月に、FDA長官 (当時) のAndrew C. von Eschenbach医師が、「患者は未承認の研究用新薬にアクセスすべきか？」のタイトルで、次のように医師としてのアドバイスを記し、FDAとしての施策についても触れている (抄訳)<sup>30)</sup>。

「がんを専門とする医師として、私は医学的に非常に絶望的な状況にある患者の相談に乗ることがある。私は承認された治療が尽きた時に、絶望的な疾患の患者は、ベネフィットをもたらすかもしれない、现阶段で不当な (unjustifiable) リスクが示されていない理にかなった (reasonable) あらゆる治療にアクセスした方がいいと考える。最善は臨床試験参加である。それが可能でない場合に患者にはそれに替わる道筋があり、FDAは“single patient access”と呼んでいる。これは公衆がしばしば“compassionate use”と呼ぶのと同じものである。FDAはこの方法を用いることで患者のアクセスを援助してきた長い歴史を持っている。ごく最近、FDAは承認・販売はされたが非常に厳しいルールのもとでのみ用いることのできるREMSという環境に直面することになった。しかしFDAは不幸な患者たちになし得る、あらゆることをなす努力の一環として、このカテゴリーの医薬品にも“sin-

gle patient expanded access”を適用してきた。FDAは治療的使用の承認にあたり、企業が提供の意思を有することを前提に、可能性のあるベネフィットがリスクの可能性を勘案しても正当化されること、リスクの可能性が疾病や治療しようとする症状の状況において非合理的なものでないことを医師と連携して決定せねばならない。また最大人数の患者がベネフィットを受けるのに必要な販売承認を行うのに欠かせない臨床試験の遂行を妨げないことを確認せねばならない。これはREMS対象薬の使用を考慮する場合も同じことである。」

そして2009年8月、FDAは治療利用のための拡大アクセスについてのfinal ruleを官報に掲載し、REMS対象の既承認薬を例外的に拡大アクセスの対象とすることを正式に定めた。

このことは、生命を脅かす疾患でほかに治療手段のない患者に対しては人道的供給に努めるというFDAの方針が、1938年FDC法の成立以来一貫したものであることを示している。

## 7. CUにいくつかの問題点: 企業との連携, 安全性・有効性とアクセスとのバランス (2008年以降)

CUをめぐる米国の最近の動きから、企業との連携、安全性・有効性とアクセスとのバランスに関連するトピックを取り上げる。企業との連携に関しては、2008年3月のがん治療薬諮問委員会で、FDAのがん治療薬ディレクターRichard Pazdurが、CUに消極的な製薬企業に対し、がんや他の生命を脅かす疾患の治療薬を開発する際に、拡大アクセスプログラム(EAP)の供給や個別患者に対する治療INDにもっと配慮するよう要請している。同氏は、企業は研究的な使用で新たな副作用が生じた場合にFDAから仕返し(retaliation)を受けるのをおそれてCUを選択するのに消極的になっているようだが、FDAがそうした罰を科する立場にまったくないことを理解する必要があり、FDAはEAPについてのさらなるガイダンスを計画していると述べている<sup>31)</sup>。

2009年8月、FDAは先に記したように「研究用薬剤の治療使用への拡大アクセス」と「研究用薬剤の料金請求」のfinal ruleを公布したが、CUでの薬剤費の料金請求を公式に認めることについて、CUに消極的な製薬企業の負担(burden)を軽減することでCUの推

進をはかりたいとしている。

一方、安全性・有効性とアクセスとのバランスに関連しては、FDAは2008年10月、進行性多病巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)の重篤な副作用が深刻な問題になっているnatalizumab (Tysabri<sup>®</sup>)を、メイヨー・クリニックが多発性骨髄腫患者に適応外使用するのを、販売元のBiogen社が反対したにもかかわらず支援した。患者は有名人の家族で、Bill Clinton大統領、Andrew von Eschenbach FDA長官などがBiogen社に対し同剤を提供するよう嘆願していた。同剤はPMLが原因で販売が一時中止されたが、Biogen社とFDAがリスク管理計画(risk management plan)を立案することで販売が再開された経緯がある。Biogen社はこの時、リスク管理計画をFDA再生法で創設されたREMSに適合させるよう作業中であった。これらのリスク管理計画は適応外使用を禁じていた。未承認薬の治療使用そのものでなく既承認薬の適応外使用<sup>32)</sup>のことではあるが、企業が安全性問題で一時販売を中止しリスク管理計画のもとで販売を再開した状況のなかで反対しているのに、患者のアクセスを過度に優先させたとして論議を呼んだ<sup>33)</sup>。

2009年3月、FDAはInsmad社の成長促進剤mecasermin rinfabate [ $\gamma$ DNA origin] (Iplex<sup>®</sup>)の筋委縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)患者に対する患者指名タイプの治療的使用を、同社が別途ALSを対象にRCTを行って販売承認をめざし、臨床開発を推進することを条件に承認した。Iplexは他の小児疾患を適応として承認されたが、特許侵害の裁判所命令で販売が中止されて流通しておらず、患者・医師からALS患者に対するCUでの使用承認の要望がFDAに出されていた。今回のCU承認の10週間前には、FDAはInsmad社のCUの申し出をIplexの有効性のエビデンスが乏しく、またIplexはmyotrophin (IGF-1)とそれに結合性の高い蛋白との配合剤であるが、IGF-1がプラセボとのRCTで有効性の証明に失敗しているばかりか安全性に関してもプラセボより高い致死率が示唆されたことで承認していなかった。

FDAがこの非承認の方針を出した後も、CUの承認を求める書類が提出された。FDAはイタリアにおいて裁判所の命令でALSを対象としたCUが行われたことを知り、イタリアの医薬品庁とInsmad社からそ

の報告書を取り寄せて検討した。その結果、100症例以上のデータがあり、有効性については分析できないが、安全性については薬剤に関連した重篤なものはないなどを確認し方針を変更したと説明し、websiteでこれらの経緯と関連情報を公開している<sup>34)</sup>。

FDAはInsmmed社がIplexのALSに対する有効性・安全性を確認するRCTを実施することを条件にCUを承認した。臨床試験・CUに用いることができる残余のIplexの数量が限られているため、2009年3月6日中に手続きを終了したものはCUの対象とするが、それ以外についてはInsmmed社が実施する臨床試験で第三者による公平なくじ引き方式でIplexの投与を割り当てるものとした。また、CUに参加する医師には、申請資料に用い得るデータの収集を依頼するとした。websiteには「FDAは限られた治療選択肢しかない患者に対して立証されていない治療へのアクセスと、これらの患者を容認できないリスクや確認されていないベネフィットをもつ医薬品に委ねる倫理とのバランスをとる必要性に心を配った。今日われわれは、可能な限り多くの患者にIplexを供給するという方法を選択するに至った」と書かれている。

このFDAの決定は、早い開発段階の未承認薬の使用を患者の「自律」・「自己決定権」に委ねよう求める人たちを勇気づけた。ワシントン法律協会は最高裁で敗訴後、FDAがCUの申請が出されたものすべてを承認するよう求め運動し、Iplexのアクセスを求めるALS患者たちの代理人ともなっていたが、FDAの決定の逆転を「大きな勝利」とコメントした<sup>35)</sup>。

その後3ヵ月が経過した2009年7月27日、Insmmed社は新たな患者へのIplexの供給を停止し、臨床試験の開始も保留すること、Iplexの開発計画全般について見直すこと、手許に残った限られた数量のIplexは現在投与中の患者への継続使用に用いると発表した<sup>36)</sup>。

## 8. 米国におけるCUの小括

米国のCUは、「研究用医薬品の治療使用」の形で進められてきた。米国は新薬の代表的な研究開発国ということもあって、外国から輸入して必要な患者に供給する形のCUの整備は意図されていない。

FDAは、1987年にCUが「研究用医薬品の治療使用」(21CFR312.34 Treatment Use of Investigational New Drug)として、正式に法律に認定されるずっと以前

の1930年代から未承認薬の治療的使用を認めてきた。未承認薬を用いた治療INDとして多様な名称をもつINDが次々に生まれるなど、大枠としては臨床試験の枠内での取り扱いが目指されてきた。しかし、1980年代にエイズ・パンデミックが勃発し、対象者の急激な増大で臨床試験の枠外での未承認薬の使用が容認された。

このため、患者・市民からみたCUの状況はかなり複雑なものとなっており、単純化したわかりやすい制度にという論議は以前からあったが実現せず、現在に至っている。米国の制度は未承認薬の供給は製薬会社に全面的に依存しており、FDAは製薬企業に未承認薬提供を要望する権限はないなどで、CUがなかなか進まず、FDAが製薬企業にCUへの積極的な参加を要請するという現状がある。一方では、そうした状況に不満を高じさせた患者・家族が、未承認薬のアクセスは患者の権利として、非常に早い開発段階の未承認薬の販売を求める訴訟を行った。敗訴とはなったが、その後も未承認薬の使用を患者の「自律」・「自己決定権」に委ねよう求める運動が続いている。FDAはとりわけ医薬品の安全性・有効性を確認して販売するのに不可欠なランダム化臨床試験の実施を妨げないように努力しているが、Iplexの例に見るようにアクセスと安全確保・臨床試験維持の適切なバランスの保持が非常に厳しくなっている状況がある。

しかし、多くの解決すべき課題の存在にもかかわらず、米国のCUをめぐる経過には現実のニーズに合わせた社会の活発な動きが見てとれる。そこには患者・市民の関与があって、それが制度改革に結びつくような政策決定のメカニズムがある。議会・議員や司法もその役割を果たすなかで進んでおり、独得のダイナミズムを形作っているのが特徴である。

## II 欧州(EU)におけるCU

EU(欧州連合)各国においても未承認薬の治療使用に対する関心は高く、各国またEUレベルで種々の制度が作られている。

これらの国々のCUは、それぞれの国の医療制度・保険償還制度・文化風土などを反映して多様である。たとえば、未承認薬の取り扱いについて、フ

Table 2 Overview of compassionate use options in the EU member states (2005)

加盟国(AR0順)	QUの名称	タイプ	他国での承認	製造者ライセンス	当局への申請	申請者	医師処方	審査期間
オーストリア	コンパシショネット使用	指名	必要	輸入品のみ	輸入品は必要	企業、病院薬剤師	必要	不定 通常1-2か月
ベルギー	コンパシショネット使用	指名	条件でない	必要	輸入品は必要	企業(医師の要請で)	必要	申請なし
チェコ	未登録医薬品使用	指名	必要	必要	事後7日以内通知	医師	必要	不定
	特別治療プログラム	コホート	望ましい	必要	必要	企業	不要	1-2か月
キプロス	個別患者処方	指名	条件でない	輸入品のみ	輸入品は必要	患者	必要	不定
デンマーク	指名患者ライセンス	指名	必要	必要	必要	医師	必要	不定
	ゼネラルライセンス	コホート	必要	必要	必要	医師	必要	不定
エストニア	未登録医薬品輸入	指名	条件でない	輸入品のみ	必要	医師(製造者宛書状)	必要	30日間
フィンランド	プロダクトライセンス	指名	条件でない	必要	必要	薬局・卸・企業	必要	不定
		コホート	条件でない	必要	必要	薬局・卸・企業	必要	不定
フランス	指名型一時的使用承認(TAL)	指名	条件でない	必要	必要	医師	必要	不定
	コホート型一時的使用承認(TAL)	コホート	条件でない	必要	必要	企業	不要	不定
ドイツ	コンパシショネット使用	指名	必要	不要	不要	申請なし	必要	申請なし
ギリシャ	コンパシショネット使用	指名	条件でない	必要	必要	企業	必要	不定
		コホート	条件でない	必要	必要	企業	必要	不定
ハンガリー	指名型輸入	指名	必要	輸入品のみ	必要	医師	必要	1-2か月
アイルランド	指名患者使用	指名	条件でない	不要	通知	医師	必要	申請なし
イタリア	治療薬の治療使用	指名	条件でない	不要	必要	医師・医師グループ	不要	4か月
ラトビア	特別販売ライセンス(SLS)	指名・コホート	必要	輸入品のみ	必要	医師・病院・卸	必要(申請者が医師の場合)	30日間
リトアニア	未登録医薬品輸入	指名	必要	必要	必要	病院管理機関	必要	不定
ルクセンブルグ	指名処方	指名	条件でない	不要	不要	申請なし	必要	申請なし
	集団処方	集団	条件でない	不要	不要	申請なし	必要	申請なし
マルタ	指名患者・病院での未承認薬使用	指名および集団	不詳	必要	必要	医師・病院科長	必要	8週間
オランダ	指名患者販売	指名	条件でない	必要	必要	企業	必要	約4週間
		コホート	条件でない	必要	必要	企業	必要	約4週間
ポーランド	指名型輸入	指名	必要	必要	必要	医師・病院薬剤師・病院管理機関	必要	不定
ポルトガル	特例使用承認	未承認薬の定められた量への承認	条件でない	必要	必要	病院薬剤師	必要	不定
スロバキア	指名患者使用プログラム	指名	必要	必要	必要	医師・ヘルスケアセンター	必要	不定 通常2-3週間
スロベニア	未登録医薬品の緊急輸入	指名	必要	輸入品のみ	必要	卸	必要	不定
スペイン	コンパシショネット使用	指名	必要	必要	必要	医師	必要	不定
スウェーデン	指名患者ライセンス	指名	条件でない	必要	必要	薬剤師長	必要	不定
	ゼネラルライセンス	コホート	条件でない	必要	必要	薬剤師長	必要	不定
英国	個別患者へのコンパシショネット使用	指名	条件でない	輸入品のみ	輸入品は必要	医師・薬剤師	医師の責任のもと	6週間

Ericson M, Harrison K, Normand L, de Crémiers F. Compassionate use requirements. *RAJ Pharma* 2005; 16: 83-8のTableから作成。

ランス<sup>37)</sup>は国が個別患者または患者集団を対象に審査・承認する形であるが、英国<sup>38)</sup>は、未承認薬の輸入を主とした制度で、取り扱う業者を資格制とし、輸入される場合は国に届け出て一定期間をおいて当局から照会がなければ輸入・使用が可能となる形である。また、未承認薬投与の法的責任についても、おもに処方した医師にあるとする国が多いが、製薬

企業にあるとする国も存在する。

これらの多様性を反映して、EUとしては制度の主管・運営は各国に委ねつつ、基本的な理念や方針での統一をはかる形がとられている。

で、「加盟国は、自分の患者に必要な未承認薬を自己責任で用いたいと願う医療専門家の善意の (bona fide) 自発的な要望に応じて、それらを供給できるよう、それぞれの国の法律に取り込むことができる」とした<sup>39)</sup>。なお、EUの法体系で「指令」(Directive)は、加盟国に対し一定の結果を実現させることを求めるが、その方法は加盟国の裁量に委ねられており、加盟国は指令に従い自国の国内法を制定する仕組みとなっている。

その結果、1990年代に各加盟国はCUをそれぞれの国の環境に応じて法制化し、2000年にはすべての加盟国(当時15カ国)でCUが制度化されていた<sup>39)</sup>。CUプログラムには、大きく分けて2つの種類がある。特定された個々の患者に対するもの (named patient basis, 患者指名タイプ) と、多くの患者を対象としたもの (cohort of patients basis, コホートタイプ、コホートとは同じ疾患など共通の特徴をもつ患者集団をいう) である。患者指名タイプないしそれに準じるものは15加盟国すべてに、コホートタイプはフランス・デンマーク・オランダ・スウェーデンなど8カ国に存在していた。EU加盟が25カ国に拡大した2005年には、患者指定タイプないしそれに準じるものは25カ国すべてに、コホートタイプは10カ国に存在していた<sup>40)</sup>。各国のCUは、先にも記したように多様であり、その名称もさまざまであるが、各加盟国の共通項は有害事象の報告義務である。

なお、EUに未加盟のスイスもEU諸国と合わせた動きをしており、患者指名タイプのCUがある<sup>41, 12)</sup>。

## 2. 欧州各国におけるCU

*The Regulatory Affairs Journal Pharma (RAJ Pharma)* 誌2000年9月号<sup>39)</sup>にEU加盟15カ国(当時)、2005年2月号<sup>40)</sup>に加盟25カ国(当時)のCUが14項目にわたる詳しい一覧表に示されている。EU加盟が25カ国に拡大した2005年時点のものについてその主要部分をTable 2に示す。

CUの名称は、「一時的使用承認」(Temporary authorization for use: TAU) (フランス)、「患者指名ライセンス」(Named patient license) (デンマーク、指名タイプ)、「ゼネラルライセンス」(General license) (デンマーク、コホートタイプ)、「コンパッションエート使用」(Compassionate use) (スペイン) などさまざま

有効期間	責任	支払	フォローアップ義務
申請なし	医師	企業	副作用報告
申請なし	医師	患者	有害事象報告
申請なし	医師	患者・病院・保険システム	有害事象報告
期間なし	企業	企業	自発監視報告
2か月	不定	患者	医薬品に準じる
5年間または販売まで	医師	患者・企業・病院	有害事象報告
5年間または販売まで	医師	患者・企業・病院	有害事象報告
個別	医師	患者・保険システム	不定
1年間	医師	患者・保険システム	有害事象報告
1年間	医師	患者・保険システム	有害事象報告
治療期間、更新可	企業(品質)・医師(臨床)	病院・保険システム	有害事象報告
1年間、更新可	企業	病院・保険システム	有害事象報告
申請なし	企業	病院・卸・患者	有害事象報告
期間なし	企業	企業	あり
期間なし	企業	企業	あり
6か月、例外的に1年間	医師または病院	保険システム	有害事象報告
申請なし	医師	患者・保険システム	医薬品に準じる
申請なし	医師	患者	医薬品に準じる
個別	医師	患者・病院	有害事象報告
2年間	医師	卸	不定
申請なし	医師	患者	有害事象報告
申請なし	医師	患者	有害事象報告
不詳	不詳	不詳	不詳
1年間	医師	患者・保険システム	6か月毎報告
1年間	医師	患者・保険システム	6か月毎報告
期間なし	医師	患者・保険システム・企業・病院	有害事象報告
期間なし	医師	病院	有害事象報告
治療期間	医師	保険システム・企業	有害事象報告
1輸入ないし定められた期間	不詳	不詳	不詳
治療期間	医師	企業	有害事象報告
1年間	企業	保険システム・患者	有害事象報告
1年間	企業	保険システム・患者	有害事象報告
治療期間	企業(品質)・医師(臨床)	企業	有害事象報告

## 1. EU指令(1989)を受け全加盟国にCU: 米国での法制化に続いて(1990年代)

米国でエイズ・パンデミックを契機にCUが法制化されたのは1987年である。その2年あとの1989年5月に、欧州委員会(European Commission)はCUを行いやすくするため、それまでの指令(Directive) 65/65/EECを修正した指令89/341/EECの1条4項

までである。

タイプ別では、指名タイプないしそれに準じるものが全25カ国に存在し、コホート・集団タイプが10カ国に存在する。対象となる未承認薬に関し“他国での承認”は、必要とするが10カ国、望ましいが1カ国、とくに条件ではないが13カ国である(ほかに不詳1カ国)。

取扱者の政府によるライセンスは、必要が14カ国、輸入品のみ必要が7カ国、不要が4カ国である。当局への申請は、指名タイプないしそれに準じるものでは必要が17カ国、輸入品のみ必要が4カ国、通知が1カ国、事後通知が1カ国、不要が2カ国、コホート・集団タイプでは必要が9カ国、不要が1カ国である。

申請者は、医師を初め、薬剤部・病院・患者・企業・卸など多岐にわたっている。医師処方は、必要が20カ国、“申請者が医師の場合は必要”が1カ国、“指名タイプは必要だがコホート・集団タイプは不要”が2カ国、不要が2カ国である。

審査期間は、短いところで2-3週間、長いところで4ヵ月である。不定が11カ国と多い。承認の有効期間は、2ヵ月間から5年間ないし無期限まで多岐にわたっている。責任は、指名タイプないしそれに準じるものでは医師が16カ国、医師または病院が1カ国、企業が3カ国、“品質は企業・臨床は医師”が2カ国、不定が1カ国(他に不詳2カ国)、コホートタイプでは医師が5カ国、企業が4カ国(ほかに不詳1カ国)である。

費用の支払いは、指名タイプとコホートタイプでも異なるが、国単位で23カ国(ほかに不詳2カ国)中、患者が含まれているのが14カ国、保険システムが含まれているのが10カ国、企業が含まれているのが9カ国、病院が含まれているのが8カ国、卸が含まれているのが2カ国と多岐にわたっている。フォロー義務は有害事象・副作用報告が15カ国、“あり”が5カ国、“指名タイプでは有害事象報告・コホートタイプでは企業自発報告”が1カ国、不定が2カ国(他に不詳2カ国)である。

これら諸国の中で、フランス・デンマーク・スペイン・英国の各国、それにEU未加盟のスイスについては、今回得られた情報を分析してさらに詳しく示す。

## 1) フランス

フランスの現行の医薬品販売承認制度は、thalidomide事件のあと、1967年9月にオルドナンス(ordonnance: 行政命令)によって制定されたもので、医薬品の商品的側面を重視しており、商品となっていない段階での緊急的治療使用の問題を取り込んでいない。この面での法的措置は、1994年7月のデクレ(décret: 政令) No.94-568が一定期間に限り医薬品の例外的使用承認を与えることを定め、1998年7月のデクレ No.98-578が一時的使用承認(Autorisations temporaires d'utilisation: ATU, Temporary authorization for use)についての諸事項を条文化して公表し、これらは「公衆衛生法」(Code de la sante publique)にも編まれている<sup>42)</sup>。

ATUは、既存の適切な治療が存在しない重篤ないしまれな疾病という例外的な環境のもとで、フランス医薬品庁(Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé: Afssaps, French health products safety agency)が審査して未承認薬に一時的な使用承認を与える制度で、以下の2種類のタイプからなる<sup>37)</sup>。

患者指名タイプ: 処方医を申請者として病院薬剤部の管理薬剤師がATUを申請。国内では未承認だが国外では承認されている医薬品の輸入などで、未承認薬を特定の患者に治療使用。有効期間は最大1年間(更新も可能)。輸入医薬品などの情報は主として販売企業から提供され、Afssapsによる確認後担当医師に提供される。

コホートタイプ: 開発権を有する製薬企業がATUを申請。販売承認申請を準備中(申請予定日の明記が必要)ないし申請済みの未承認薬が対象で、患者コホート(集団)への治療使用とともに、販売承認に用いるデータを早期に収集するという性格を有する。Afssapsの同意を得たプロトコールは、製薬企業によって関与する病院の医師・薬剤師に知らされる。

フランスのCUの特徴として、コホートタイプにおいては製薬企業が申請し、目的も未承認薬の治療使用に加え、販売承認に必要なデータの早期収集があげられていることがある。患者指名タイプ・コホートタイプを通じて薬剤師のCUへの関与が重視さ

れているのも特徴である。

いま一つ患者の立場からみて大きい特徴は、未承認薬の供給は無償と有償供与と両方の場合があるが、有償の場合も患者に負担がかからず、保険償還のシステムが整っていることがある。公衆衛生法L1121-16-1条には、健康保険金庫 (caisses d'assurance maladie) は販売承認された医薬品とともにATU対象の医薬品も費用を負担すること、負担の決定は保健・社会保障担当の大臣が決定すること、費用を負担するのは公的な研究機関、大学、公的な医療機関、公立病院の業務に協力している民間医療機関、公的機関、非営利のその他の個人・法人が申請したときに限ると書かれている。AfssapsのATUのwebsiteには薬剤の供給と管理に関する規則として2007年4月11日付の通達 (circulaire)<sup>43)</sup> があげられている。この通達によれば、通院患者および自宅療養患者などではコホートタイプ・患者指名タイプともにATU対象医薬品は健康保険から100%保険償還される。入院患者においては、コホートタイプ・患者指名タイプにかかわらず薬剤費は医療機関の負担ではあるが、支払費用はMIGAC (missions d'intérêt général et à l'aide à la contractualisation, 総医療費抑制のため公立・民間医療機関の内科・外科・産科業務の一部を支出管理する基金) から補てんされる。

一方では、フランスのCUは有償とする場合の厳しい価格規制がなく自由価格になっていることで、製薬企業が正式の販売承認を避けるのにCUを利用している場合があるとの批判がされている<sup>44)</sup>。

AfssapsのBêlorgey C<sup>45)</sup> は、2007年3月、ATUが1994年にはじまって以来、600を超える未承認薬が評価されたと報告している。2006年には220の未承認薬がATUに供せられ、新規のものは57であった。コホートタイプは1994年以来108件であり、2006年は10件であった。患者指名タイプは、2006年に25,000件であり、この年にATUを拒否されたのは550件であった。25,000件の分類は、がん19%・感染症17%・中枢神経系疾患17%・代謝疾患14%などであった。

## 2) デンマーク

デンマーク医薬品庁 (Danish Medicines Agency)<sup>46)</sup> によれば、医薬品法 (Danish Medicines Act, 2005) の

29条1項に「コンパッションエート許可」(Compassionate use permit) が定められており、特別な場合には、デンマークの販売承認でカバーされない、または販売されていない医薬品を、限られた数量内で販売または調剤することが許可される。許可の申請は医師が医薬品庁に対して行い、許可されれば病院で調剤ないし薬局を通じ患者に調剤される。「コンパッションエート許可」には、患者指名タイプ (human single) と、コホートタイプである病棟内または診療所内の特定された適応の患者集団を対象とするもの (general) との2種類がある。デンマーク医薬品庁は毎年約9,000件の許可申請を受け付けている。

当局が「コンパッションエート許可」をするかどうかの評価においては、既存の承認されたほかの治療選択肢がすべて試みられたかと、今回提案された治療が疾病を治癒または患者の生存を延長させられるか、の2点が重視される。医薬品法29条にも、ほかのすべての治療選択肢が試みられた場合とという医薬品庁による注記が書かれている<sup>47)</sup>。実験治療は処方した医師の責任のもとで行われるが、患者には行政命令に従って情報開示がされたうえで同意が得られねばならない。

医薬品庁は、質と安全に関する医薬品法の要求が満たされていることを確認する。未承認薬を扱う企業は、医薬品庁が認定した企業で医薬品法の監視下にある企業でなければならない。

医薬品庁は命を脅かす疾患の患者に対する治療薬アクセスの促進 (臨床試験承認・CU適用承認・保険償還承認それぞれの迅速化) を、市民などへのサービスの向上を図る毎年の重点目標としている。CUについては申請から承認までの期間を21日以内、緊急の場合は24時間以内とする目標を、2008年は95%以上で達成するとしたがほぼ100%達成できたので、2009年は98%以上の達成を目標に掲げている<sup>48,49)</sup>。

## 3) スペイン

スペインのCUは指名タイプで、EUの指令をスペインに取り入れたRoyal Decree 223/2004<sup>50)</sup> に基づき、これまで運営されてきた。この法律は医薬品の臨床試験を規制する法律であるが、1条 (適用範囲) において1人の患者に対し未承認薬 (medicamento en investigación, 研究用製剤) を患者の治療利益のみを

目指し用いる場合は臨床試験ではなく、この法律の28条(医薬品のコンパッショネート使用)で規制すると記されている。28条では、コンパッショネート使用においては医師が未承認薬の使用を患者にとって不可欠だと判断し、もっぱら自己責任のもとで、患者のインフォームド・コンセントとスペイン医薬品庁(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: AEMPS)の許可(autorización)のもとで用いると記されている。この28条は第5章(コンパッショネート使用)の条文であるが、第7章(未承認薬)の条文である32条(輸入)においても、臨床試験の範囲で用いる未承認薬の輸入はスペイン医薬品庁からあらかじめ許可を得た場合のみ可能であると記されている。

2008年9月、スペイン保健省が未承認薬への患者のアクセス(CU)および適用外使用医薬品への患者のアクセスをより容易にする法案を準備中であることが報道された。医師は個々の患者についてAEMPSの許可を得る必要がなくなり、AEMPSは使用指針を整備するという内容であった<sup>51)</sup>。

2009年6月、この新Royal Decreeがcouncil of ministersにより承認された。これまでは他国で承認されている未承認薬と臨床試験中の未承認薬のCU、ならびに承認薬の適応外使用は、AEMPSが患者ごとに審査・許可していたが、AEMPSが使用指針を示す、情報交換の仕組みをつくるなどで原則廃止された。使用手続きも大幅に簡略化され、アクセス要求は個人患者単位あるいは患者コホートについて電子的になされ、例外的使用のもとでの有害事象モニタリングシステムに組み込まれる仕組みとなる。これまでのadministration feeも廃止された<sup>52)</sup>。

AEMPSはこれまで60,000件の例外的使用の許可申請を受け付けてきた。その50%は外国で承認されている医薬品の使用、35%は承認薬の適応外使用であり、15%が臨床試験段階の未承認薬のアクセスであった。分野別では、がん治療薬・眼科用薬・皮膚科用薬が多数を占めていた<sup>52)</sup>。

#### 4) 英国

英国医薬品庁(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA)<sup>38)</sup>によれば、英国には販売承認(ライセンス)を要しない3種類の重要な例外

医薬品が存在する。それらは個々の患者を対象とした“Specials”といわれる製造医薬品、個々の患者を対象とした輸入医薬品、それに生薬製剤での例外である。この前2者が1989年のEU指令が「自分の患者に必要な未承認薬を自己責任で用いたいと願う医療専門家の善意の自発的な注文に応じて、それらを供給できる」としたものに該当する。国内の承認薬で患者の必要が満たされない場合は、欧州経済領域(European Economic Area: EEA, EU諸国以外ではアイスランド・リヒテンシュタイン・ノルウェーの3国を含む)以外の国で承認された医薬品の輸入が考慮され、それもない場合に“Specials”といわれる製造医薬品が考慮される。輸入医薬品, Specialsを扱うにはそれぞれに国のライセンスが必要である。医薬品の輸入は、輸入ライセンスをもった業者からのMHRAへの届け出制で、届け出受領後28日以内にMHRAから照会がなければ輸入できる。国内製造品の場合は、輸入の場合のような規則が整備されていない不備があり、それでは規制が円滑に行えないので、MHRAは2009年5月6日、どのように整合性をとるかについて意見を募集するコンサルテーション(日米でのパブリックコメントに相当)を2009年9月4日締切りで行った<sup>53)</sup>。

英国の医療は、国民医療サービス(National Health Service: NHS)により原則無料であるが、NHSトラスト(NHS Trust: NHSの枠内で各地に設置された独立機関)や病院が未承認薬使用を認める限り、費用はNHS予算の枠組みで賄われ、患者に追加的自己負担は発生しない<sup>12)</sup>。

#### 5) スイス(EU未加盟)

スイス<sup>41, 12)</sup>はEU未加盟であるが、CUについてはEU加盟各国に合わせた動きをしている。2000年12月15日のスイス医薬品法(Swiss Law on Therapeutic Products: LTP)1条が医薬品の販売承認について定めている。この例外規定として9条1項に特別承認(Special Authorization)の規定があり、命を脅かす疾患の治療に関するものである。CUにおいて用いられる未承認薬としては、おもにEEA以外の信頼される医薬品制度を持つ国で承認されている医薬品の輸入が想定されている。承認前のものを用いる場合は、臨床試験結果の信頼できる報告のあることが条件に

なっている。これらの未承認薬は、命を脅かすあるいは不具をもたらす疾患の患者に用いた場合に、医学的に意義のある治療ベネフィットが期待され代替する医薬品がない場合が対象とされる。

CUは患者指名タイプであり、医師がスイス医薬品庁 (Swissmedic) に申請する。倫理審査委員会の承認は必須ではない。患者に説明したうえで文書での同意を得る必要がある。臨床試験と同様の有害事象報告が必要である。副作用被害補償のため、医師は民間損害補償保険に加入せねばならない。

辻<sup>12)</sup>がSwissmedicにインタビューして得た情報によれば、CUの許可申請は年間約2,000件で95%は許可されている。同様の申請が過去にあった場合は比較的迅速に審査が行われるが、新規の場合は製品情報を精査し綿密な審査が行われる。

### 3. EU全体としてのCUの共通理念と方針: 制度統一でなく各国に運営を委ねる形で (2004-)

加盟国は、自分の患者に必要な未承認薬を自己責任で用いたいと願う医師の善意の自発的な要望に応じて、それらを供給できるよう各国の法律に取り込むことができるとした1989年のEU指令は、2001年の指令2001/83/ECでも掲げられCUの法的基礎となった。

EUでは2004年5月に加盟国数が15から25カ国へと拡大するのを前に、ヒトに使用する医薬品の欧州政策の策定が進められ、規則・指令・決定・勧告というEUの法体系の中でも上位にある規則 (Regulation) として、2004年4月30日に定められた (EC 726/2004)<sup>54)</sup>。この規則EC 726/2004で制度名として「コンパッション使用」(compassionate use) の言葉がはじめて用いられた (83条)。

83条1項では、各加盟国で販売承認の例外事項として、「規定された分類に属するヒト用医薬品をコンパッション使用に供することができる」としている。それらの医薬品とは、エイズ・がん・神経変性疾患・糖尿病 (2008年5月20日からはこれらに自己免疫疾患・他の免疫機能障害・ウイルス疾患が加わる) の治療薬、オーファンドラッグ、バイオテクノロジーを用い開発された医薬品などの、中央審査方式が必ず適用される性格の医薬品である。

83条2項では対象患者について、「慢性または重篤

な衰弱性疾患、もしくは致命的疾患であるが、承認医薬品では十分な治療を受けられないような患者グループ」とし、対象薬剤については「EUで市販のために中央審査方式での承認申請がなされているもの、もしくは臨床試験を実施中のものでなければならない」としている。

83条8項では、「CUプログラムが成立した場合は、プログラムに参加している患者が、そのプログラム開始から市販までの期間においてもその新しい医薬品を入手できるよう、申請者は保証しなければならない」としている。

EUの医薬品政策の法制化にあたり患者団体・市民団体の要望が、EU規則への「コンパッション使用」の明記、患者への未承認薬の供給が販売まで保証されるとの条文などに一定反映された<sup>55,56)</sup>。

2007年7月、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) のヒト対象医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP) は、この83条に基づく「医薬品のコンパッション使用に関するガイドライン」を確定し公表した。また同時に、「未承認薬のコンパッション使用に関するEMAの役割」のQ & A文書を呈示した<sup>57)</sup>。

ガイドラインは、既存の満足できる承認された治療のないEUの患者の未承認薬のアクセスはまず臨床試験への参加であり、それができない場合の選択肢としてCUプログラムにおける未承認薬の使用があるとしている。指名された患者1人を対象、または患者コホート (集団) を対象とする国民のCUプログラムはそれぞれの加盟国の法規の支配下にある。CHMPは特定の未承認薬の使用法について、またどのような患者がCUプログラムからベネフィットを得られるかを加盟国に推奨 (recommendation) するが、推奨を受け入れるかどうかは加盟国に委ねられる。その際にCHMPの推奨は、各国が同じようにCUプログラムを運用し、その透明性を高めるのに役立つとしている。

このように従来の1989年や2001年のEU指令ではCUのタイプが主として患者指名タイプを想定したものであったのに対し、2004年4月のEUの新医薬品政策ではコホートタイプを対象としたものに替わっている。そして対象となる医薬品については、エイズ・がんの治療薬、バイオテクノロジーでの開発品、

オーファンドラッグなどEUの中央審査方式の対象となる医薬品とし、開発段階については承認申請済みあるいは臨床試験中のものと限定し、患者には販売承認まで継続して供給されるとしているのが特徴的である。

2008年11月、欧州委員会は、まれな疾患 (rare diseases) の認識・診断・治療の改善のための戦略を提案した<sup>58)</sup>。この提案はEMEAや国際ヘルステクノロジー評価ネットワークがオーファンドラッグの価値の評価に関わり、まれな疾患の患者に販売承認や保険償還に先立って医薬品を供給するよりよいCUを要求するよう示唆している。

#### 4. EUにおけるCUの小括

EUのCUは、米国がエイズの大流行を契機に1987年にCUを制度化した後、欧州委員会が1989年5月の指令89/341/EECで、各参加国が人道的な見地から未承認薬を供給できるよう各国の法律に編むことができるとし、EU諸国で制度化された。2000年には加盟15カ国全部にCUが存在し、非加盟のスイスでも制度化された。これらの制度は、各国の医療制度・保険償還制度・文化風土の違いなどを反映して多様である。たとえばフランスやベルギーでは個別薬を国が審査・承認する形であるが、英国では未承認薬の輸入・製造を取り扱う業者を資格制とし、輸入は国への届け出制としている。フランスではCUの費用が全額保険償還され、ほかにも全額ないし一部が保険償還される国が多い。各国のCUに共通するのは有害事象の届け出義務である。

2005年2月にRAJ Pharma誌に掲載された加盟25カ国についての調査結果では、患者指名タイプのCUは全25カ国に存在し、患者集団(コホート)を対象とするCUはフランスなど10カ国に存在していた。

一方、EUでは2004年5月の加盟国の25カ国への拡大を前に医薬品についての欧州政策の策定が進められ、2004年4月30日に規則EC 726/2004が定められた。ここで「コンパッションネート使用」(83条)が、EUのもっとも基本的な法律である規則(Regulation)に明記された。EUは、加盟各国の医療制度などの多様性からEU全体として単一の制度とするのではなく、CUを各加盟国が組織化し実施するものとし、EUは各加盟国がCUを同じように運営したその透明性

が高まるよう、特定の医薬品の使用法などについて推奨するという道をとった。その勧告の対象とする未承認薬は、EUの中央審査方式の対象となるのが必須のエイズ・がんの治療薬、バイオ医薬品、オーファンドラッグなどで、開発段階は承認申請済みあるいは臨床試験中のものとし、どのような患者がCUからベネフィットを得られるかとともに示される。対象患者としては同様の特性をもった患者の集団(コホート)が想定されており、患者への供給は未承認薬が販売されるまで継続されるとしている。

EUの医薬品政策の法制化にあたり患者団体・市民団体の要望が、EU規則への「コンパッションネート使用」の明記、患者への未承認薬の供給は販売まで継続されるとの条文などに一定反映された。EU全体としての中央化を強めた医薬品販売承認制度とは異なる道がCUでは選択されただけに、各国の施策とEU全体としての方向との調和を図ることなどがこれからの課題である。

### Ⅲ 韓国におけるCU

韓国は急速に経済的な発展を遂げ、医薬品市場はアジアで日本、中国に次いで第3位であり、世界の7つ(中国、インド、ロシア、ブラジル、メキシコ、トルコ、韓国)の“pharmerging markets”(pharmergingは“pharm”医薬品+“emerging”新興の造語)に数えられている<sup>59)</sup>。レセプトオンライン化の成功と得られたデータの保健への活用、グローバルスタディへの積極的参加などでも注目されている。

韓国では、未承認薬の人道的供給について制度的な取り組みが進んでいる。一つは難病対策に関し患者の輸入治療薬へのアクセスを重点として推進する「オーファンドラッグセンター」(Korea Orphan Drug Center: KODC)<sup>60)</sup>が1999年に設立され、大きな役割を果たしている。いま一つは、2001年米国で開発段階にあった慢性骨髄性白血病治療薬imatinib (Glivec<sup>®</sup>)の好成績を知った韓国の患者たちが導入を求めて運動した結果、外国でも未承認の医薬品が始めて公的に治療目的で使用され<sup>61)</sup>、03年には臨床試験承認制(IND制度)導入実施と合わせて、「研究用新薬の治療使用」(Treatment IND)制度が導入実施された<sup>62)</sup>。

## 1. オーフアンドラッグセンターの設立: 輸入・供給・調剤を中心に活発な事業を展開 (1999-)

韓国は難病対策で1972年に「難病対策要綱」を定めた日本に遅れをとったものの、難病患者が治療薬にアクセスできることを重点的に取り組んだ。1995年7月保健福祉部(部は日本の省に相当)が稀少疾患(rare diseases)治療薬の供給と開発について3ヵ年計画で政策立案することを決めた。1998年7月、保健福祉部の傘下に外庁として新設された韓国食品医薬品安全庁(Korea Food & Drug Administration: KFDA)がKODC設立の方針を決定、1998年12月に議会が2億ウォン(約2,000万円)を予算化した。1999年9月にKODCは法人登録し、10月23日に開業した。2000年2月にはKFDAからオーファンドラッグを推奨する権限を得た。2001年1月には特定非営利法人(Non-Profit Organization: NPO)になった。2001年8月には改正された薬事法(Pharmacy Act)にKODCが条文化された。2002年1月にKODCは輸入承認手続なしに医薬品を輸入する権限を得た。

韓国薬事法には、適用対象がまれて代替医薬品がなく緊急に輸入が必要な医薬品および希少疾患患者治療用医薬品に対する情報提供および供給(調剤を含む)のために法人のセンターを設立し、運営などの重要な事項は大統領令で定める(91条)、事業として情報収集とコンピューター・ネットワークに関連した事業、オーファンドラッグの供給事業、薬剤師による調剤などを行う(92条)と定められている。韓国での「稀少疾患」の定義は、国内での患者数が2万人以下でその疾患や症状に対して用い得る適切な治療法が開発されない疾患とされている。「オーファンドラッグ」とは、この稀少疾患の治療薬で、かつ国内製造の総生産高または外国からの総輸入高の年間実績が50億ウォン(500万ドル、約5億円)以下のものとなっている。

KODCのwebsiteでは、「私たちのセンターでは市場性と採算性などの理由で医薬品の製造・輸入業者が生産・輸入しないため供給にならない稀少医薬品(非流通の希少医薬品などを含む)を直接輸入し、また関連業者で代行輸入しています。当品目の他に患者の方の治療のために緊急に要求される医薬品は私たちのセンターで輸入を要請してください」と書かれている。供給対象医薬品としては「適用対象が稀

少で代替医薬品がなく緊急な輸入が要求される稀少疾患治療用医薬品」と「食品医薬品安全庁告示で規定した自家治療用医薬品の輸入代行」(米ドルで2,000ドル以下、約20万円以下)としている。品目表には2009年6月時点で89品目が供給価格(保険価格または購入原価)、ハングル・英文の説明書の有無、保険の可否などとともあげられている。診断書・処方せんを郵送することで受け付けられる自家治療用医薬品(非保険)は別として、処方せん原本のKODCへの持参が必要である。

公益法人であるKODCには大韓薬剤師会・医師協会・病院協会・韓国製薬協会・医薬品卸売協会・医薬品輸出入協会が共同参画している。療養機関でもあるKODCは2008年に病院で処方された8,800件の処方を調剤している。

## 2. 欧米先進国の未承認薬治療使用制度を導入: 薬事法施行規則・臨床試験計画承認指針でKFDAが使用を承認するルールを規定 (2002)

2000年秋、慢性骨髄性白血病患者であるチュンナム大学カン・ヨンホ教授(材料工学)が、インターネットによる情報収集で治験薬であるSTI-571(imatinib, Glivec®の開発コード名)が欧米の臨床試験で優れた治療成績を示したという情報を得て、他の患者にも知らせた。2001年3月、STI-571が近いうちに米国FDAの承認を得るとの情報を得て、患者たちはその韓国への早期導入のため、ノバルティス社・保健福祉部(現保健福祉家庭部)・KFDAなどへの請願活動を開始した。

2001年4月20日、ノバルティス社は韓国の重篤な慢性骨髄性白血病患者のうち約150人にSTI-571のカプセルを無償で供与すると表明し、KFDAはこれを受けて承認前の投与の可否を検討した。その結果急を要することが認められ、初めての公式の特別措置で患者たちにSTI-571が投与された。この市販前に治療機会を提供する特別措置は、続いて肺がん治療薬gefitinib(Iressa®)でも実施された。

2003年12月、韓国は薬事制度を国際水準とする取り組みの一環として、3年かけて準備してきた、販売承認を目指すものにとどまらず、すべての研究用新薬を対象とするIND制度(臨床試験承認制度)を韓国に導入し施行した。その際これにあわせて「研究

用新薬の治療使用」(Treatment IND)の制度も韓国に導入し施行した。

韓国薬事法の第34条(臨床試験計画の承認など)では、「医薬品等で臨床試験をしようとする者は臨床試験計画書を作成して、食品医薬品安全庁長の承認を受けなければならない」と定めている。これに関連する薬事法施行規則(保健福祉家族部令)第31条(臨床試験計画の承認など)③では、法34条の承認対象から「代替医薬品または標準治療法などがなくて、既存の治療方法では満足するほどの効果を期待し難く生命を脅かす疾患の末期がんまたは後天性免疫欠乏症などの治療法を開発するために市販中の医薬品などを使う試験」を除外すると定めている。また同第32条(臨床試験の実施基準など)では、「臨床試験用医薬品などは臨床試験以外の目的に使わないこと。ただし、末期がんおよび後天性免疫欠乏症など生命を脅かす重大な疾患を持った患者に使うために食品医薬品安全庁長が別途に定める場合はこれに該当しない」と定めている。

KFDA告示の「医薬品臨床試験計画承認指針」では、「品目許可前の臨床試験用医薬品の治療目的使用」について、「生命を脅かす重大な疾患などを持った患者を治療するために臨床試験用医薬品または市販許可されていない医薬品を人道的に使えるようにすることをいう」と定義している。同指針第11条(臨床試験用医薬品の治療目的使用)では、「次の各号の事項が含まれた計画書を提出して食品医薬品安全庁長の使用承認を得なければならない」として、1) 臨床試験用医薬品の使用目的および理由、2) 使用患者選定基準、3) 臨床試験用医薬品の投与方法および投与量、4) 医薬品使用と関連して安全性・有効性関連資料収集方法、5) 最新の臨床試験実施者資料集または同等以上の安全性・有効性関連資料、をあげている。また「承認された後実施にあたっては食品医薬品安全庁長が指定した臨床試験機関の臨床試験審査委員会の承認を得て実施しなければならない」と定めている。第12条では「応急状況の臨床試験用医薬品使用」(Emergency IND)について食品医薬品安全庁長の使用承認を得る手順を定めている。第13条(症例報告)では、1) 試験研究者は使用後の症例報告を開発者に提出すること、2) 予想できない重大な異常反応が生じた場合開発者は「医薬品臨床試験管理基準」により

迅速に食品医薬品安全庁長に報告する(開発者が外国企業の場合は担当医師が報告する)、と定めている。

なお、この指針では「オーファンドラッグ」については、提出資料を臨床試験計画書と臨床試験実施者資料集のみに免除し、承認対象についても「韓国オーファンドラッグセンター長が患者治療に必要とする場合」と定めるなど、扱いが簡略化されている。

### 3. 患者の経済的負担軽減に課題: 一層のアクセスを求める患者と多国籍企業・行政のせめぎ合い (2003年以降)

KODCの事業活動の充実、Treatment IND制度の整備などCUの進んでいる韓国であるが、命を脅かす疾患の新薬アクセスをめぐり、患者の経済的負担軽減の問題が未承認薬段階にとどまらず課題となっている。

これについて、韓国で初めて海外でも承認されていない開発段階の医薬品のアクセスが公式に認められた慢性骨髄性白血病治療薬imatinib (Glivec®)と、エイズ治療薬enfuvirtide (Fuzeon®)をめぐる動きを見ていきたい。

Glivecは先にみたように、2001年4月20日ノバルティス社が韓国の慢性骨髄性白血病患者のうち約150人への無償供与を発表、KFDAの特例承認により患者たちに投与された。2001年5月10日、米国FDAはGlivecを承認、KFDAも6月20日、第Ⅲ相臨床試験実施を承認条件としてGlivecを承認した。米国、スイスについて世界で3番目の承認であった。ノバルティス社は6月27日Glivec 1カプセルあたり25,005ウオン(月300-600万ウオン相当、約30-60万円)の保険収載を申請、高額な患者負担が患者たちを再び絶望に陥れた。患者たちは「Glivec保険適用のための慢性患友会」(仮称、患友会は日本の患者会に相当)を設立、1) 韓国の経済事情に見合った現実的な薬価設定、2) Glivecに対する保険の全面適用、3) 稀少疾患・難治性疾患の成人自己負担率を20%に軽減、を求めて運動を強化した。これに「キリスト教社会連帯」・「人道主義実践医師協議会」・「健康な社会のための薬剤師会」などの市民・職能団体が協力した。患者たちの要求に対し行政とノバルティス社が協議したがとまらず、ノバルティス社はGlivecの供給を一時停止、2001年12月10日保健福祉部の容認のもと

に患者へのKODCを通じての無償供与が再開した。

韓国憲法は「すべての国民は保健に関し、国家の保護を受ける」(第36条3項)、「身体障害者および疾病・老齢・その他の事由で生活能力のない国民は法律が定めるところによって国家の保護を受ける」(第34条5項)と医療の公共性を規定している。患者たちの支援団体は数を増し、2001年12月11日に「Glivec公共性拡大共同対策委員会」(共対委)が結成された。患者会も2002年12月「韓国白血病患友会」に組織整備された。共対委と患者たちはGlivecの安価なジェネリック医薬品の輸入使用の可能性を求めて2002年8月インドの製薬企業を訪問した。そうした活発な運動の広がりの中、2005年保健福祉部の重症疾患登録制度の施行で、白血病患者の自己負担が10%に軽減され、その10%についてもKODCを通じGlivec基金から払い戻されることで患者の自己負担額がなくなった<sup>61)</sup>。

2009年6月、韓国保健福祉家庭部はGlivec薬価の14%カットを発表した。これは多国籍製薬企業の高薬価に対する患者支援団体からの批判に対する同部の最初の応答と報道された<sup>63)</sup>。

2009年9月、ソウル行政裁判所はノバルティス社勝訴の判決を下し、9月15日から実施が予定されていた保健福祉家庭部の薬価カットは保留された。ノバルティス社はGlivec基金による患者支援は継続すると表明した。市民団体はノバルティス社に患者のために訴訟を取り下げるよう申し入れた<sup>64)</sup>。

一方、ロシュのエイズ治療薬 enfuvirtide (Fuzeon<sup>®</sup>) は、2004年5月に韓国で輸入承認がされたものの価格交渉がまとまらず、保険収載されないままほぼ5年が経過した。ロシュ韓国法人は2009年3月Fuzeonをコンパッショネート使用プログラムを通じ無償で供給すると発表した。FuzeonはKODCを通じて医師の処方せんを得た患者たちに届けられた<sup>65)</sup>。「エイズと共存する韓国国民」・「市民社会」・「健康な社会のための薬剤師」など、ロシュに対して「強制実施権」(compulsory licensing)を発動するよう政府に求めていた各団体は共同声明を発表、ロシュの決定を歓迎した<sup>66)</sup>。

「強制実施権」<sup>67, 68)</sup>とは本来特許発明の使用には特許権者の許諾が必要であるが、一定の条件下において特許権者の許諾を得なくても特許発明を使用する

権利を認めることができる場合があり、このような権利をいう。医薬品のような保健衛生に関わる製品には特許権の考え方はなじまないという考え方は以前から存在した。議会通過の過程で削除されたが、1962年米国キーフォーバー・ハリス医薬品改正法の草案に、特許認定後3年を経過した後には特許権者以外の特許実施を認めるとの条項があり論議された。2001年11月カタールのドーハ(Doha)で開催されたWTO(World Trade Organization, 世界貿易機関)首脳会談で「TRIPS協定(The Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights, 知的所有権の貿易関連の側面に関する協定)と公衆保健に対する宣言文」が採択され、生命の優先のため緊急的に特許権者の許諾なしに特許発明を使用する権利が各加盟国にあることが確認された。その強制実施の範囲については発展途上国と米国など先進国の間に解釈の違いがあるが、エイズは米国もその適用範囲の疾病と認めている代表的なものである。

韓国では、このように患者団体・医療従事者団体・市民団体などがCUの一層の改善を求めている。2007年9月に韓国内閣が、生命を脅かし、あるいはほかに治療手段のない疾患での未承認薬のアクセスをより改善するために、薬事法を改訂することを承認した、と報道された<sup>69)</sup>。2008年の早い時期の施行を目標に詳細について患者団体や利害関係者との協議を進めているとしていたが、その後薬事法の改訂は2009年9月現在まだ実現していない。

#### 4. 韓国におけるCUの小括

韓国では、薬事制度をグローバル・スタンダード(global standard, 国際水準)に合致したものとするよう、欧米先進国の制度を韓国の実情に合わせて積極的に導入する活発な動きがある。韓国オーファンドラッグセンター(KODC)は1999年に創設され、国が設立しNPO法人が運営する同国独自のユニークな組織である。外国では承認されているが国内では未承認の医薬品を輸入し、必要な患者がアクセスできるようにするという欧州型のCUを着実に実施してきている。一方、米国型のCUからは、「未承認薬の治療使用」(Treatment IND)の制度を2003年に導入し、CUについての法的な整備を行った。

韓国のTreatment IND制度確立の契機となったの

は、2001年当時はまだ海外でも未承認薬であった Glivec を慢性骨髄性白血病患者たちが韓国への導入を求め、KFDAが海外でも未承認の製剤の治療使用を始めて公的に認めるなど、患者たちの運動である。患者たちの運動は医療従事者団体・社会団体・市民団体などの共感を得て、CUの充実や承認後の患者負担の軽減などを求める活発な動きに広まっている。

## IV 日本における未承認薬の人的アクセス

### 1. 3つの治療域で公的に行われてきた人的アクセス

日本には公的なCUは存在しない。しかし3つの治療域においては、生命を脅かしほかに代替する治療手段がない疾患に対して、人道的観点から未承認薬の管理・供給が公的に行われてきている実例がある。

熱帯病治療薬やエイズ治療薬については、厚生労働省研究班の管理のもとでそれらの患者への無料供給がなされている。

ハンセン病治療では、1996年3月末のらい予防法廃止以前に国が一括入手した未承認のハンセン病治療薬が国立療養所で用いられていた。らい予防法廃止以降も合併症のらい性結節性紅斑 (erythema nodosum leprosum: ENL) の治療を目的として、未承認薬の thalidomide を国がドイツ・グリュネンタール社と協定を結び入手し、国立療養所多磨全生園を通じて取り扱いガイドラインを定めた全国の国立療養所 (ハンセン病療養所) に供与するシステムが1999年11月に確立された (2005年2月からは各療養所が輸入業者を通じてサリドマイドを購入し、ガイドラインに沿って用いる形となった)。だが、2008年10月 thalidomide が多発性骨髄腫の適応で承認されてからは適応外使用<sup>32)</sup> とその性格が変わってきている。

#### 1) 熱帯病治療薬<sup>70)</sup>

国際交流が活発化し、熱帯・亜熱帯地域や途上国への滞在で、熱帯病・寄生虫症に罹患する日本人が増加し、輸入感染症は1970年代後半に明瞭な増加傾向を示し始めた。しかし、当初これらの輸入感染症に対する効果的な対策は講じられておらず、マラリアでの的確に治療されれば治癒するような症例による死者が出ている状況にあった。治療薬の必要性は高

まっていたが、これらの治療薬は日本では患者数が収益性に見合うほど多くなく製薬企業は開発着手に積極的ではなかった。治療薬の必要性は高まっていたが、まず患者のために治療薬の確保、流通経路の確立が急務であった。

この問題について熱帯病研究者が当時の厚生省薬務局審査課と協議し、研究班を発足させ輸入した医薬品を治験薬の形で無償供給するアクセスルートを開くとともに、関連した研究を推進することが決定された。

その結果1980年に「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班」(班長: 東京大学医科学研究所・田中寛) が発足し、熱帯病・寄生虫症のオーファンドラッグの輸入・保管・供給体制を確立し、関連する研究も開始された。オーファンドラッグについて厚生省薬務局は1979年に新薬開発研究事業を発足させ、脊髄小脳変性症などに対する治療薬の開発研究が助成されていたが、このような形でアクセスルートを開いたのは最初で画期的なことであり<sup>71)</sup>、研究班の名称などは異なっても現在まで継続されている。

対象として供給可能になったのは15種類の薬剤で、chloroquine phosphate など抗マラリア剤が5種類、dehydroemetine など抗アメーバ剤が2種類、albendazole などその他の熱帯病・寄生虫症の薬剤が8種類であった。当初は輸入感染症のみであったが、後には多様な様相を示すようになった日本における寄生虫症に対応し、国内の新興・再興寄生虫症に対する薬剤も加わり、研究班が編集した「寄生虫薬物治療の手引き」(初版) が1983年関係者に配布された。現在では電子版で最新のものを入手可能である。

研究班は必要な未承認薬をロンドンの総合薬品卸販売会社 John Bell & Croyden 社など海外から一括「個人輸入」して保管しており、これを担当医からの申請に応じ無償供与するアクセスルートが確立されている。

以前にはマラリアでの使用が多かったが、最近では赤痢アメーバ症での使用が増加している。2008年に研究班導入薬剤は延べ106症例に使用されており、使用実績を **Table 3** に示す。疾患別では赤痢アメーバ症51例、マラリア32例、トキソプラズマ脳炎8例などであり、薬剤別では paromomycin が41例、注射用 metronidazole が14例、primaquine が10例、arte-

**Table 3 Number of cases treated with introduced unapproved drugs  
(Research group on chemotherapy of tropical diseases, 2008)**

研究班導入薬剤の使用実績 (2008年1~12月)

使用薬剤	疾患	症例数 (延べ)	治療報告 書回収	有害事象 報告
chloroquine	三日熱マラリア	5	5	0
	卵形マラリア	1	1	0
	四日熱マラリア	1	0	0
primaquine	三日熱マラリア	7	7	0
	卵形マラリア	1	0	0
	ニューモシスチス肺炎	2	2	1*
atovaquone/proguanil	熱帯熱マラリア	3	0	0
	四日熱マラリア	1	0	0
artemether/lumefantrine	熱帯熱マラリア	6	4	0
artesanate suppository	熱帯熱マラリア	8	2	1**
	三日熱マラリア	1	0	0
quinine injection	熱帯熱マラリア	3	1	1**
metronidazole injection	赤痢アメーバ症	11	5	0
	偽膜性大腸炎	3	1	0
paromomycin	赤痢アメーバ症	40	9	0
	ジアルジア症	1	0	0
sulfadiazine	トキソプラズマ脳炎	4	1	0
pyrimethamine	トキソプラズマ脳炎	4	1	0
sodium stibogluconate	皮膚リーシュマニア症	1	1	0
nitazoxanide	クリプトスポリジウム症	3	0	0

(熱帯病治療薬研究班 2008年度研究報告書より)

\*メトヘモグロビン血症

\*\*同一症例であり、両者を用いたが救命できなかった死亡例。薬剤との関連はないとの報告。

artesanate坐剤が9例、chloroquineが7例などである<sup>72)</sup>。

研究班のデータを参考に国内承認される薬剤も、mebendazole (商品名も同じ)、mefloquine hydrochloride (Mephaquin<sup>®</sup>) などいくつか生まれている。

2009年10月時点の研究班(2007年4月-)は、「ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班」(略称:熱帯病治療薬研究班, 班長:結核予防会新山手病院・木村幹男)である。2009年6月1日現在で全国に24の薬剤保管医療機関があり、取扱薬剤は19剤である。マラリア治療薬については全部の薬剤保管医療機関が常時保管している。薬剤使用後は治療報告書が回収され、解析の後、治療へのフィードバックがされる。重篤な有害事象が発生した場合は24時間以内に使用医師が研究班の担当者にFAXで報告するシステムである。

## 2) エイズ治療薬<sup>73)</sup>

エイズ治療薬についても厚生労働省研究班の管理

のもとで未承認薬の人的供給がなされている、世界的にエイズ・パンデミックが米国などでのCUの法制化につながってきた歴史をすでに見てきた。日本においては、とりわけHIVに汚染された非加熱血液製剤(血液凝固因子製剤)の流通が多数のHIV感染者・エイズ患者を生みだし、約2,000人のHIV感染者・エイズ患者の半数は血友病患者という状況があり、その救済が社会的に急務となっていた。HIV感染症およびエイズとその随伴症状の治療を日本の臨床現場に迅速に導入する方策として、当時の厚生省薬務局研究開発振興課の協力で、熱帯病治療班の経験を生かしエイズ治療薬研究班の発足による人的供給がなされることになった。

1996年を初年度としてエイズ医薬品等開発推進事業の中で、「HIV感染症治療薬の開発促進に係る研究」(HIV: human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全ウイルス)がヒューマンサイエンス振興財団からの研究費補助で開始された。2009年10月時点の母体は「国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研

**Table 4** Unlicensed medicines that are currently imported by clinical study group for AIDS drugs (April 1, 2007-February 28, 2008)

適応症	商品名	一般名	製造・販売
HIV 感染症	Retrovir IV	zidovudine	Glaxo-SmithKline
	Retrovir Syrup	zidovudine	Glaxo-SmithKline
	Videx Pediatric Powder	didanosine	Bristol-Myers Squibb
	Epvir Oral Solution	lamivudine	Glaxo-SmithKline
	Zerit Oral Solution	stavudine	Bristol-Myers Squibb
	Ziagen Oral Solution	abacavir	Glaxo-SmithKline
	Viracept Oral Powder	nelfinavir	Agouron
	Aptivus	tipranavir	Boehringer Ingelheim
	Fuzeon	enfuvirtide	Roche
	Prezista	darunavir	Tibotec Inc
ニューモシスチス肺炎	Mepron trimetprim-sulfamethoxazole	atovaquone trimetprim-sulfamethoxazole	Glaxo-SmithKline (Generic)
トキソプラズマ症	Daraprim Sulfadiazine	pyrimethamine sulfadiazine	Glaxo-SmithKline Eon Labs
非定型抗酸菌症	Mycobutin	rifabutin	Pfizer
サイトメガロウイルス感染症	Vistide	cidofovir	Gilead Sciences Inc
カボシ肉腫症	Doxil Panretin Gel	doxorubicin liposomal alitretinoin	Ortho Biotech Products Ligand Pharmaceuticals Inc

(エイズ治療薬研究班 website <http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmh/mokuji.htm> と文献 74 をもとに作成)

究」班” (略称: エイズ治療薬研究班, 班長: 東京医科大学病院・福武勝幸) である。

代表研究者が「個人輸入」した未承認薬を、担当医からの要請に応じて治療研究のため無償で交付し、治療効果・安全性などを明確にし、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としている。研究班の薬剤の供給を受ける担当医師は研究班の班員として登録される。薬剤と治療法についての情報は周知のためインターネットを通じて公開されており、2009年6月現在アクセスは60万件を超えている。

研究班では、1996年4月1日から2008年2月28日までに延べ2,455症例に6,160件の薬剤送付 (interferonを除く) を行っている。2007年度 (ただし2008年2月28日までの11ヵ月間) の薬剤送付は延べ271症例、682件であった。2007年度に供給した薬剤リストを **Table 4** に示す。とくに需要の多い薬剤は、atovaquone (ニューモシスチス肺炎)・rifabutin (非定型抗酸菌症)・pyrimethamine (トキソプラズマ症)・darunavir (HIV感染症)・sulfadiazine (トキソプラズマ症) などであった<sup>74)</sup>。

文書の回収・整理・保管は、事務局を臨床試験受

託機関 (contract research organization: CRO) のパレクセル・インターナショナル社におき委託するかたちである。有害事象を生じた場合は、薬剤に起因する副作用を疑わない事象であっても使用医師から事務局へただちにFAX報告が求められている。

また、研究班の薬剤を用いて賠償責任が生じた場合を想定して、医師賠償責任保険への加入が推奨されている。この保険は厚生労働省と保険会社の間で、とくに「エイズ治療薬研究班」の活動による賠償事故についても補償されることが明確に成文化されている。最終的に医師に賠償責任がないと認定された場合の訴訟費用の支払いなども含んでいる。補償限度額は1事故1億円、期間中通算3億円で、保険料は勤務医師1名につき50,820円である。

### 3) ハンセン病治療薬<sup>75)</sup>

ハンセン病は、おもに皮膚と末梢神経が侵される慢性感染症である。ときに急性症状を呈することがあり、「らい反応」(lepra reaction) と呼ばれている。その代表的な症状がらい性結節性紅斑 (erythema nodosum leprosum: ENL) である。ハンセン病そのも

のの治療には、化学療法剤が用いられ、合併症のENLの治療にはsteroid剤の他に化学療法剤の1つでもあるclofazimine (CLF), thalidomideが用いられる。

#### (1) 化学療法剤

ハンセン病の治療は1996年3月31日らい予防法が廃止されるまで、患者を国立療養所などのハンセン病療養所に隔離し行われた。療養所では1981年の世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の多剤併用療法 (multidrug therapy: MDT) の推奨により、また療養所の医師の経験をもとに、MDTに用いられるdiaphenylsulfone (DDS, 欧米の商品名であるDapsoneとしても知られる), rifampicin (RFP), CLFの3剤, またMDTに追加して用いられるofloxacin (OFLX) などの薬剤が用いられた。DDSはすでに(1958年以来)ハンセン病の効能を有しており、当初はRFP, OFLXの2剤が適応外使用で、またCLFが未承認薬で使用された。これらの薬剤は国が一括して入手し、各ハンセン病療養所に供給した。

1996年3月31日に「らい予防法の廃止に関する法律」が公布され、1907年に「らい予防に関する件」が制定されて以来89年の長きにわたった患者隔離主体のらい予防行政が公式に転換されることになった。これに伴い、ハンセン病療養所以外の医療機関でもハンセン病の診療が広く可能となるよう、DDS, RFP, OFLX, CLFの4つの医薬品でハンセン病が保険適応となった。

第1のDDSはsulfone剤で、ハンセン病の最初の化学療法剤として有名な注射剤prominを関連経口剤とした薬剤である。第2のRFPは1971年に結核症を適応として承認されていたが、らい予防法の廃止に伴い、ハンセン病が日本での臨床試験資料なしの特例で1996年8月に効能追加された。第3のOFLXもRFPと同時に日本での臨床試験資料なしでハンセン病の効能追加が承認された。第4のCLFはそれまで未承認薬であったが、1996年3月らい予防法の廃止を受け同じく日本での臨床試験なしの特例で、ハンセン病を適応として新規承認された。

#### (2) ENL治療薬thalidomide

ハンセン病の合併症ENLに対しては、steroid剤やハンセン病の化学療法剤の一つでもあるCLFが用いられるが、未承認薬で注目されているのがthalidomideである。胎児毒性の重篤な副作用で世界的に市

場撤去されたthalidomideであるが、ENLに対し著効を示すことが1960年後半から知られるようになった。米国FDAは1998年thalidomideを、ENLを適応としてSTEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) という医師・薬剤師・患者を登録しthalidomide管理を徹底する副作用防止システムのもとで承認している。日本ではその後多発性骨髄腫に対しては2008年10月にSTEPSを参考にした「thalidomide製剤安全管理手順」(Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS)のもとで承認したが、ENLについては2009年10月時点で未承認である。

このthalidomideを1999年11月に、日本国とドイツのグリュネンター社が協定(無償供与)を結び、国立療養所(ハンセン病療養所)所長連盟が「thalidomideの取り扱いに関するガイドライン」を定めるなかで、多磨全生園が一括入手して各国立療養所に供与するシステムが発足した。このシステムは2005年2月に、thalidomideの供給経路に関してガイドラインが改訂され、各療養所が輸入業者から購入しガイドラインに沿って使用するかたちになった。

日本ハンセン病学会は2003年2月、thalidomideをハンセン病合併症のENLに使用できるよう坂口厚労相(当時)に要望書を提出した。学会誌2006年9月号に掲載の「ハンセン病治療指針(第2版)」<sup>76)</sup>においては、重症の2型らい反応の治療にthalidomideを第1項目にあげている。2009年4月には、thalidomideが2009年2月多発性骨髄腫を適応として再発売されるという新たな状況のもとで、あらためてENLにも適応拡大するよう舛添要一厚労相(当時)に要望書を提出した。

## 2. 厚生労働省の有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会でイメージされた日本のCU

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」の報告書(2007)<sup>10)</sup>は、1)現在の販売承認制度が基本であり、この原則は堅持すべきである、2)一方で、重篤な疾患で代替治療法がない場合などやむを得ない場合に限っては、「治験を実施して承認する」という原則を阻害しない範囲で未承認薬を使用せざるを得ず、このための制度(いわゆるコンパッション・ユース制度)の導入をはかるべきである、3)

対象としては国内治験で第3相段階のものなどが考えられるが、諸外国の制度やその運用なども参考にしてさらに検討が必要である、4) 安全性検討が十分でない段階で供給されるので副作用被害救済制度の対象外とせざるを得ない、5) 治験と異なり患者の治療のために提供されるものであることから、その治療に係る費用負担を製薬企業に求めるのは適当でない、としている。

なおこの厚労省の検討会は、審議の途中で関係団体からのヒアリングを行っている。厚労省が公開<sup>77)</sup>した要望書を見ると、日本の患者団体からは日本難病・疾病団体協議会(代表:伊藤たてお)が、1) 安全で治療効果のある薬剤の承認と保険収載の迅速化、2) 保険適用になるまでの使用は、薬剤費以外の医療費を保険適用とするとともに、患者の負担軽減のための補助制度の新設、3) 製薬会社・医師などに副作用の報告を求めるとともに、医療機関・患者への迅速な情報提供を。また新薬の副作用への被害者救済制度の新設を、4) 難病患者・長期慢性疾患患者・小児慢性疾患患者など患者団体の代表者を検討会の構成員に、と要望している。またNPO法人・日本がん患者団体協議会(代表:山崎文明)は、「たしかに国内での治験による有効性・安全性の確認が必要不可欠の薬もあるだろうが、リスクとベネフィットを考慮し、人類の共有財産である薬剤の速やかな使用環境の整備も疎かにはできない。新たな制度を考えて薬の承認を迅速化する必要がある。そのためには、がん医療で始まった国のがん対策情報センターを中心とした枠組みを使い、全国の医療機関のネットワークで対応するのがベストと考える」との意見を提出している。

### 3. 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会で取り上げられた日本のCU

「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の「薬害防止のための医薬品行政等の見直しについて(第1次提言)」(2009)<sup>11)</sup>は、CUの日本への導入について「患者数がきわめて少ないことなどにより製薬企業による承認申請等が進まない国内未承認薬について、適切な管理、安全性情報等の収集・提供及び適正な使用が行われるよ

う、欧米で制度化されているコンパッショネート・ユース等の人道的な医薬品の使用手続きの国内導入を検討することが提案されているが、安易な導入によってかえって薬害を引き起こすことにならないよう、慎重な制度設計と検討が必要である」と提言している。

これに関連して「コンパッショネート・ユース」の用語解説では、「たとえば」としてEUの例をあげ、「特例的な輸入・使用の認可を行う制度」としている。

### 4. 日本における未承認薬の人道的アクセスの小括

公的なCUがまだ存在しない日本であるが、3つの分野においては、生命を脅かしほかに代替する治療手段がない疾患に対して、人道的観点から未承認薬の管理・供給が公的に行われてきている実例が存在する。1) 熱帯病、2) エイズ、3) ハンセン病の各治療薬である。

このうち熱帯病については、国際交流が活発化するなかで現地において感染した熱帯病が日本に持ち込まれる場合が増加し、その治療に必要な医薬品ということで対処が急務であった。1980年に厚生省(当時)の「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班」が発足し、輸入した未承認薬を治験薬の形で患者に無償提供する新たなアクセスルートが開かれた。その後、研究班の名称などは変わっても2009年10月の現在まで継続されている。また、研究班のデータを参考に国内承認される薬剤もいくつか生まれている。

エイズについては、世界的にもCUの法制化をもたらした疾患であり、熱帯病と同様治療薬についての対処は急務であった。先行した熱帯病の経験を生かし、1996年厚労省の「HIV感染症治療薬の開発促進に係る研究班」が組織された。この研究班も名称などは変わっても2009年10月の現在まで継続されている。担当医師が研究班の班員として登録されること、研究班が扱う薬剤関連も適用対象とする旨明記した医師の賠償責任保険加入が推奨されていること、対象患者の多さもあり文書の回収・整理・保管などを行う事務局を臨床試験受託機関(CRO)に委託しているなどが、熱帯病にはない特徴である。

ハンセン病については、長らく患者を施設に収容・隔離するという特殊な状況のもとで、未承認・既承認にかかわらず、すべての治療薬の集団的購

入・入手が行われてきたことが背景にある。ハンセン病の合併症らい性結節性紅斑 (ENL) に著効を示す thalidomide が関わっているが、そうした意味ではやや特殊とも言える。

このように限定された分野では経験を積みながらも、公的な制度をもたない日本であるが、2007年7月に厚生労働省の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」が、医師等以外の者による個人輸入の制限とあわせ、CUの日本への導入を検討するよう厚生労働省に提言した。2009年4月には厚生労働省の「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が慎重な制度設計と検討を行うよう提言した。

## V コンパッションネート使用の設計における論点に関して

前章までに述べたように、CUについて米国では行政的な関与が強く、社会のニーズに合わせた活発な動きがあり、かつ詳細な情報が得られた。欧州ではEU全加盟国に患者指名タイプを主としたCUがあり、これらはそれぞれの国の医療制度・保険償還制度・文化風土などを反映して多様であった。EUレベルでは制度の主管・運営は各国に委ねつつ、理念・方針でゆるやかな統一をはかる形がとられている。韓国もCUを法制化し、同国に独自のオーファンドラッグセンターが患者の未承認薬のアクセスに大きな役割を果たしている。

日本においては、限られた分野であるが熱帯病治療薬・エイズ治療薬・ハンセン病治療薬で未承認薬の人的アクセスが公的になされてきている。2007年7月に厚生労働省の「有効で安全な医薬品を迅速に供給するための検討会」が医師等以外の者による個人輸入に制限を加えることとあわせ、CUを日本に導入するアクションを厚生労働省に求める報告書をまとめた。2009年4月には厚生労働省の「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」が、CU等の人的な医薬品の使用手続きの国内導入について慎重な制度設計と検討を求めている。

本章では、これらから抽出されたCU設計における論点について考察する。

ここでCUは「命を脅かされる、ないし衰弱性の重篤な疾患に罹患して、ほかに治療手段がない患者が、人道的見地から公的な例外的措置として、一定のルールのもとで未承認薬にアクセスできる制度」と理解している。未承認薬が国内で治験中の場合は、これに「臨床試験に参加できない場合に」の前提条件が加わることになる。CUには「未承認薬の人的供給制度」の言葉が用いられることがあるが、ほぼ同義語と考えている。

辻<sup>12)</sup>は「コンパッションネート・ユース」という用語を論文で使用せず「未承認薬使用制度」で通した理由を、「公的にはあまり用いられておらず、定義があいまいである。製薬企業が主導する患者集団対象のプログラムに対して用いられることが多く、人道的供給という意味で無償プログラムに対して用いられる場合もある。しかし、未承認薬使用制度は、製薬企業からの提供のみならず、実際ヨーロッパで行われているように、医薬品卸等からの輸入なども想定した広い枠組として検討されるべきである」としている。

本稿では「コンパッションネート使用」(CU)の用語を用いた。辻が指摘する面がないというわけではないが、それでもなお「コンパッションネート使用」は、EUが法体系の中でも上位にある規則 (Regulation) において制度名として用いているのをはじめ、世界中で未承認薬使用制度を表わす用語として広く用いられており、また“compassionate”の言葉がこの制度のもつ倫理的・例外措置的な本質を表わしていると考えられるからである。

本研究における全体的なリサーチ・クエスチョンは「日本においてCUをどう位置づけるか?」である。そしてこのクエスチョンに答えるに際してはCUの依って来たところから、可能な限り patient-oriented なものとする立場で考察したい。本稿の副題を「日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか」としたのはそうした意味である。

「日本においてCUをどう位置づけるか?」を構成する細分化したクエスチョンとしては、4つのクエスチョンのもとに次のそれぞれのクエスチョンを抽出し、論じたい。

1. 患者の自律と行政による保護・介入はどうあるべきか?

- 1) 患者の願いとは何か？ 患者はどのような観点でCUをみているのか？
  - 2) 患者の「自律」「自己決定権」とCUはどのような関係にあるのか？ 命を脅かされ、ほかに治療選択肢のない患者には「未承認薬のアクセス権」があるのか？
  - 3) CUの法制化はどうして必要か？ 国の役割は何か？ 薬事法にどのような形で位置づけるのが適当か？
2. 未承認薬へのアクセスはどうあるべきか？
- 1) CUは「販売承認の迅速化」とはどのような関係にあるのか？
  - 2) CUの対象となる疾患・患者にはどのような限定が必要か？
  - 3) CUの対象となる未承認薬はどの開発段階以上のものが適当か？
  - 4) 対象となる未承認薬をどこから入手して患者のアクセスを可能とするか？ 製薬会社とはどのような連携関係が望ましいか？
  - 5) CUで用いられる未承認薬の品質をどう確保するか？
  - 6) 未承認薬そのものの無償・有償についてどのように考えるか？ 高価な未承認薬の患者負担の軽減をどのように図るのか？
  - 7) 情報公開はどのようになされる必要があるか？
3. CUにおける有害事象はどのように扱われるべきか？
- 1) 有害事象はどのように報告され、どのように扱われるべきか？
  - 2) CUにおける健康被害をどのように救済するか？
  - 3) CUにおける安全性情報は販売承認申請でどのように扱われるべきか？
4. CUにおける関係者の役割とコミュニケーションはどうあるべきか？
- 1) CUにおける関係者の役割と責任は何か？
  - 2) CUについてのコミュニケーションをどのように図るか？

## 1. 患者の自律と行政による保護・介入はどうあるべきか？

- 1) 患者の願いとは何か？ 患者はどのような観点でCUをみているのか

本稿の副題を「日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか」としたが、「患者の願い」とは何なのか。患者はどのような観点でCUをみているのか。

がんなど命を脅かされる疾患に罹患し、ほかに治療手段がない患者は、自分の命を救うかもしれない開発段階の未承認薬を試したいという要望を強く持つのは自然なことである。それと同時にそれらの新薬の副作用に心配を抱くのも自然なことである。新薬なら何でもいいというのではなく、安全性・有効性などについて専門家によってその時点で可能な評価がなされ、そうした情報をもとに、でき得る限り確かなものにアクセスできるよう願っているというのが、患者の真の願いと考えている。

日本でこれらの患者が未承認薬についての情報をどこから得て、それらに対しどのような意識を有しているかの調査研究は現在のところ存在しない。ただし、医療消費者(患者・市民)の病気や薬への関与と知識に関する実態調査の結果が報告されている<sup>78)</sup>。医薬産業政策研究所が2003年11-12月に一般生活者842名、患者会所属患者767名を対象に調査したものである。この調査では情報源として医師・薬剤師などの医療従事者は選択肢としてあげられていなかったが、一般生活者では書籍や雑誌がトップ、続いてインターネット、家族・友人の順であった。一方、患者会所属の患者では患者会からの情報がトップであり、マスコミがこれに続いていった。がんなど命を脅かされる疾患に罹患し、ほかに治療手段がない患者が得ている情報も、患者会やマスコミから得たものが多いのではないかと考えている。この調査では患者会所属の患者と一般生活者とでは病気や薬についての知識に差があることが検証されていたが、その患者会所属患者でも薬の副作用については「よく知っている」が14%、「知っている」が51%と比較的低い回答であった。このことも安全性・有効性などについて確かな専門家によって評価がなされ、患者に情報提供されることの重要性を示すものと考えている。

2) 患者の「自律」「自己決定権」とCUはどのような関係にあるのか？ 命を脅かされ、他に治療選択肢のない患者には「未承認薬のアクセス権」があるのか？

CUを患者からの未承認薬のアクセスという側面から考えた場合、患者の「自律」(autonomy)や「自己決定権」(right to self-determination)との関係についてどう考えるかは避けて通れない問題である。なお、自律は倫理規範に、自己決定権は法規範に属するが、本稿では両者を一体として考える<sup>79)</sup>。

自己決定権は、自由放任を主張する古典的自由主義における自由権を背景としてはいるが、自己決定権の言葉やその法理論は1970年以降に本格的に登場し、今日注目されている現代的な権利である。自己決定権の内容や場には多様なものがあるが、全体として自己決定権は自由権を基軸として、その中に社会権的な要素・参加権的な要素・民主主義的要素を含んでいる。最近では、患者が自己の身体・生命の処分をどこまで決定できるかなどの先端的な話題で注目されることが多い<sup>80)</sup>。

米国でCUがエイズ・パンデミックを契機として1987年に法制化されたのを見てきたが、このパンデミックの中で患者たちから「自分自身の治療手段を選ぶのは患者の固有の権利であり、規制制度はそれを否定すべきでない」との新たな論理が提起され、これに関連して命を脅かされ他に治療選択肢のない患者には「未承認薬のアクセス権」があるとの考え方が台頭した。そしてその後アビゲイル・アライアンスとワシントン法律協会が第I相臨床試験を終了したばかりの新薬の初期販売承認をFDAに求めた訴訟(2003-2008年)では、命を脅かされ他に治療選択肢のない患者には「未承認薬のアクセス権」が基本的人権として存在し得るものかが問われた。

これに関し本稿では、命を脅かされ他に治療選択肢のない患者の未承認薬のアクセスが例外的措置であることを強調しているように、「自律」・「自己決定権」に応じる形で未承認薬のアクセスをどんどん推進しようとするものではない。したがって、自己決定権については最近の文献に多くみられる論調の方向とは逆方向で、未承認薬という安全性・有効性が確認されておらず危害のリスクがあるという対象の特殊性から、肯定するのではなく一定の制限が必要と

いう立場で論じることになる。

自己決定権の起源・背景には、自由放任を主張する古典的自由主義がある。その代表的な思想家であるジョン・ステュアート・ミル(John Stuart Mill, 1806-1873)は、個性(individuality)に強い関心を寄せ、ある個人の行動に対する社会的統御が必要であるのは、他の個人に対する危害を防止するために必要な場合に限るとし、個性に対する不干渉を明確に要求した。すなわち、この古典的自由主義者のミルでさえも、他の個人に対する危害を防止するためには社会的統御が必要として次のように記している。「ある人の行為のどの部分かが、他人の利益に有害な影響を与えるやいなや、社会はこれを裁く権利をもつのであり、それに介入することによって全体の福祉が増進されるか否か、という問題が議論の対象となるのである」<sup>81)</sup>

トム・L・ビーチャム(Tom L. Beauchamp)とジェイムズ・F・チルドレス(James F. Childress)は、現在世界で基本的な教科書となっている『生命医学倫理』(Principles of Biomedical Ethics, Fifth Edition, 2001)<sup>82)</sup>において、生と死に向き合わなければならない宿命にある医療と社会の道徳的原理を、1) 自律尊重(自律的人間の意思決定能力を尊重する一つの規範)、2) 無危害(危害を引き起こすことを避ける一つの規範)、3) 仁恵(利益を与え、危険性や費用に対する利益を比較考量するための一群の規範: beneficence)、4) 分配正義(利益・危険性・費用を公正に配分するための一群の規範)の4原理の立場から論じている。4原理のうち無危害と仁恵は医療倫理の歴史で中心的な役割を果たし、自律尊重と正義は強調されない傾向にあったが、患者の権利などの考え方の台頭とともに、近年の発展のなかで目立つようになってきている。なお、無危害は害悪や危害を加えてはならないことそのもので、害悪や危害の予防、害悪や危害の除去、善の実行・促進については仁恵として扱われている。

彼らは、この書で自律尊重が競合する道徳的考察に乗り越えられることがある事例として、われわれの選択が、1) 公衆衛生を危険にさらしたり、2) 他者を傷つける可能性を有していたり、3) いかなる資金も利用できないような希少資源を必要とするなら、他者はわれわれの自律行為を正当に制限することが

できる、としている。

また、彼らは正当化されるパターナリズム (paternalism) 的介入についても論じている。パターナリズムは父親的管理の語源をもち、父親が子どもにすると同じように必要なものを供給しようとするもので、医療においては専門家の患者に対する仁恵的責任と解釈されてきた。患者の権利の台頭の中で、患者の自律の尊重が患者に向けられた専門家の仁恵よりも優先されるべきか否かは、生命医学倫理の中心課題のひとつとなっている。パターナリズムを否定的に扱う文献が多いなかで、著者たちは専門家の知識・判断能力・危険に対する知覚などを重視し、専門家の介入が正当化される場合を論じている。「ごくわずかだけ自律を軽視するが、大きな危害を予防する、もしくは大きな利益を提供する行動は、大いに妥当なパターナリスティックな理論的根拠を有することになる」<sup>83)</sup>。

著者らのこの立場は2009年に出版された同書の第6版<sup>84)</sup>に引き継がれ、自律が第一義にみなされる傾向が強い米国で、「生命倫理では1つの原則に他を圧倒する地位を与え、その選択を第一義とするのは通常誤りである」「自律の尊重は単に束の間の地位 (only prima facie standing) で、競合する道徳的考察が時折この原則を圧倒し得る」と指摘している。

未承認薬の制限のないアクセスのもたらす危害については、患者の生命や健康に対する被害と、公衆衛生の制度に対する弊害がある。

#### (1) 患者の生命や健康に対する被害

未承認薬は、その安全性・有効性が科学的・医学的に明らかになっておらず、患者の命を逆に奪うリスクも存在する。未承認薬のアクセスについて「死に直面する患者に失うものは何もない」と言われることもあるが、これは正しくない。たとえ死がいずれは避けられないとしても、残された日々はそれだからこそ非常に貴重な日々であり、危険な研究用製剤の使用がその命を縮め、あるいは奪うことは社会的に容認できることではない。たとえ命を脅かされ他の治療薬のない患者の側からは「必要」とされるものであっても、社会としてそれを無条件で供給し得るものではない。

そして未承認薬のアクセスを無条件に優先させ、安全性に大きな問題がある未承認薬の供給がなされ

るなら、多くの患者に大きな被害を与えることとなる。

そうした危険性は臨床試験段階に進んだ治験薬のうち、製品化されるのは抗がん剤以外で約10-15%、抗がん剤では約5-6%に過ぎないという報告<sup>85)</sup>からも容易に推測される。

また、安全性・有効性の検討が不十分な段階で多くの患者にアクセスされる危険性について象徴的に示しているのは、未承認薬の例ではないが急性肺障害・間質性肺炎の副作用で多数の死者を出した肺がん治療薬 gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) での経験である。Iressa は2002年7月に申請から承認まで5ヵ月余という異例の迅速審査で世界に先駆けて承認された。分子標的薬とされるのに慢性骨髄性白血病治療薬 imatinib (Glyvec<sup>®</sup>) のように標的患者が明らかになっていない状態で「分子標的薬で副作用が少ない」との期待が先行し、錠剤で使いやすいということもあり、発売後急速に多数の患者に用いられた。その結果2002年12月中旬までに114人、2005年3月までに607人という急性肺障害・間質性肺炎による未曾有の死亡者が報告された。動物実験での肺障害の所見が十分検討されなかった、臨床試験で観察された多数の呼吸器系の有害事象が副作用として扱われなかったなど、承認を急ぎ過ぎたとの指摘がされている<sup>86)</sup>。

#### (2) 公衆衛生の制度に対する弊害

制限なく未承認薬の供給を行うことは、ランダム化臨床試験の遂行に困難をもたらし、安全性・有効性を確認して販売承認し、それらの十分な安全性・有効性情報とともに医薬品を将来の患者に提供するのに困難をもたらす。また安全性・有効性が未承認の初期段階で早期に販売されるといったことが行われれば、医薬品承認販売制度を突き崩す可能性がある。

すでに手許にある未承認薬についてそのリスクを知ったうえでの使用については、究極的には誰も否定できない側面があるかもしれない。しかしアクセスについてはそれとは異なり社会的な介入の根拠が存在する。生命医学倫理における4つの道徳的原理の関係でいえば、自律尊重 (自己決定権の尊重) は、無危害および仁恵 (危害の予防・除去) の原理からの介入を受ける。また臨床試験の遂行を困難にするという面は、分配正義の原理からの介入と考えることができる。無危害および仁恵 (危害の予防・除去) 原理からの介入では、医療専門家の知識・判断能力・

危険に対する知覚など仁恵・パターンリズムからの介入も正当化される場合がある。また最近では、「自律」について、その本来の意味に立ち返り消極的自由(一からの自由)への偏りを排して理論的に再構築したうえで、この概念の重要性を説いている論考もある<sup>79, 87)</sup>。

CUには、患者に用いる医薬品に求める基準を、命を脅かすなどの重篤な疾患でほかに治療手段がないという大多数の人がやむを得ないと納得できる状況のもとで、人道的・倫理的な観点から例外的に緩和するという位置づけがある。医薬品が販売承認を得てから患者に供給されるという制度は保健衛生上の必要性から社会的に定められたものであり、そのことから緩和される基準の程度にはおのずと限度がある。したがって自己決定権については、対象となる未承認薬に安全管理・患者保護および臨床試験の遂行を困難にしないという観点から一定の限定があり、その範囲内で機能できると考えている。

まとめれば、未承認薬のアクセスには、社会の制度が個人の自律を一定制限し得る根拠があり、共同社会での自己決定権の行使には一定の限界がある。命を脅かされほかに治療手段のない患者であっても、「未承認薬のアクセス権」が存在しそれがほかに優先するものではないと考える。

CUにおいては、患者の未承認薬のアクセスの願いに最大限配慮しつつ、慎重な公共的判断が必要とされる。

### 3) CUの法制化はどうして必要か？ 国の役割は何か？ 薬事法にどのような形で位置付けるのが適当か？

医薬品は国民の健康と生命に直接関わるものであり、医薬品の販売承認制度そのものが、患者・市民の安全確保を主体として国の制度として成立してきた歴史がある。未承認薬の治療使用も、命を脅かす疾患で他に治療手段のない患者にとって人道的・社会的に必要なものである。国民の安全確保は国の責務であり、CUも国(具体的には厚生労働省)の制度であることが重要である。

CUで基本的に問われているのは、「患者にとって必要なアクセスの保証」と「安全管理・患者保護」「RCTなどの医薬品の有効性・安全性確認に必要な臨

床試験の遂行」との対立的な要素のバランスである。CUの問題は、取扱いを誤れば患者の安全が危険にさらされるとともに、医薬品の販売承認制度の形が変化をもたらす可能性もあり慎重な検討が求められている。そうしたなかで患者の受ける危険性をできるだけ少なくして、患者の利益をできるだけ多くするにはどのような条件を整える必要があるかがCUにおける課題である。

一番大事なものは、「アクセスの保証」「安全管理・患者保護」「臨床試験の推進」はいずれも国の重要な役割なので、そのバランスを過不足なくとれるのは国しかなく、厚生労働省が安全管理と患者のアクセスの保証に深く関わる必要がある。

薬事法にどのような形で位置づけるかについては、保健衛生の向上を図るという薬事法の本来の目的に添い、従来の条文に無理にあてはめるのではなく、未承認薬に対する規制を条文に取り込み、そのなかでCUをきちんと位置づける必要があると考える。

以下に、有効安全な医薬品の迅速供給検討会でイメージされたCUでは、CUが「未承認薬の販売の限定的解除」とされていることについて、薬事法との関連で記したい。

2007年4月19日、第6回「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」でCU制度の論議を開始するにあたり、事務局(厚生労働省医薬食品局審査管理課)は、「重篤な疾病であり代替治療法がない場合などについては、人道的見地から限定的に未承認薬の製造・輸入・販売等の禁止を解除すること(CU制度の導入)を検討してはどうか」との形で論点を提示した。これを受け4月23日のJapan Medicine紙は、「未承認薬の販売、限定的解禁へ一年間1万件超の個人輸入に対応」の見出しで報道した。この「販売」について事務局は、6月14日の第7回検討会で、薬事法の体系を念頭に置いて使った言葉であり、“薬事法でいうところの「販売」でございまして、製造販売業者から医師、医療機関等に提供することを「販売」と言っているということ”(速記録)と説明している。

現行薬事法で「医薬品」については、「疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物」「身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物」という目的規定での定義がされている(第2条第1項)。この目的以外のものは医薬品で

ないとの規定である。

医薬品は効能効果がある一方、副作用等が発生するリスクがある。そのため薬事法は、業として医薬品を製造・販売等する場合には、薬事法に基づき個別に物としての承認が必要であり、それらの行為を行うものに対しては許可等を得ることを求めている。ここで言われている「業として」とは、一般にある種の同種の行為の反復継続的遂行が社会通念上事業の遂行とみることができ程度のものを指している。そして、薬事法では「販売」は、「販売、賃貸、授与」を含む概念となっており(第2条12項)、これが上にあげた事務局の説明の根拠となっている。そして、命を脅かしほかに治療選択肢がない疾患の治療の目的でやむを得ず未承認薬を使用せざるを得ない際も、業としての販売等は薬事法上禁止されているので、販売等の禁止を人道的見地から限定的に解除するというのが、厚生労働省の示した考え方である。

しかし、未承認薬の規制は「業としての販売等」の規制にとどまるものではない。また「販売」が「賃貸、授与」を含むというのも、一般的な国民の理解から乖離している。保健衛生の向上を図るといふ薬事法の本来の目的に添い、従来の条文に無理にあてはめるのではなく、未承認薬に対する規制を条文に取り込む必要がある。

「販売」の言葉が表面に出ることは、医薬品の販売承認制度のための臨床試験実施に影響を与える怖れがある。外国でも、米国は未承認薬の治療利用をIND規制に取り組むことなどにより、未承認薬のアクセスを可能にしているが、厚生労働省が考えていると同様、例外的承認の形でアクセスを可能としている国々も多い。フランス・英国・スイスなどである、しかし、これらの国々は例外的供給・使用の承認として、未承認薬が有償供与か無償供与かには触れず、両者を包含し得る形となっていることに学びたい。

## 2. 未承認薬へのアクセスはどうあるべきか？

1) CUは「販売承認の迅速化」とはどのような関係にあるのか？

「患者アクセス促進のために販売承認の迅速化を」とはよく言われることである。しかし医薬品は、その安全性・有効性・品質などの確保のために、開発

段階で得られたデータを審査し、販売承認が与えられる。患者の生命を脅かす重篤な疾患に対して期待される新薬は、新規性の高いものであるだけに承認・販売を急いで審査期間を逆に短縮するのは安全面で危険性が高い。

このことは相次ぐ安全性問題に揺れてきた米国FDAで、上部官庁である米国保健福祉省(U. S. Department of Health and Human Services: HHS)が行った新薬審査に関する内部監査報告書(2003)<sup>88)</sup>が如実に物語っている。米国では1992年に処方薬ユーザーフィー法(Prescription Drug User Fee Act: PDUFA)が施行され、製薬企業が新薬審査料を負担し審査人員の拡充などが行われた。その見返りとしていつまでに承認するかという「PDUFA期限」が定められ、審査の迅速化が図られた。新薬審査官401名を対象とした調査ではその58%が優先審査期間の6ヵ月は不適切と回答し、優先審査の対象となる薬はこれまでにないタイプの薬で、審査が難しい薬なのに逆に審査期間は短縮されることを述べている。18%の審査官が、安全性・有効性・品質について保留したいにもかかわらず、販売できるよう早く承認せよと促すプレッシャーを感じていると回答している。監査報告書は「総じて、これらの所見は重要な警告シグナルをあらわしている」と結論している。

販売承認は慎重に行い。それまで待てない条件下にある患者にはCUのもとで例外措置としてアクセスを認めるのが合理的である。

2) CUの対象となる疾患・患者にはどのような限定が必要か？

CUは人道的な観点からの例外的措置であり、CUの対象患者についての基準は真に必要な患者を対象にした公正なものが求められる。ほかに治療選択肢がある患者は当然その対象ではない。各国の制度はこのことを条件にあげているが、デンマークの審査では、現存の承認された他の治療選択肢がすべて試みられたかを重視している。

欧米では抗がん剤などの医薬品の承認にあたり、効能効果においても、標準治療との関係で1次ラインの薬剤か、2次ラインの薬剤か、あるいは3次ラインの薬剤かを明確にして承認される。通常は実地臨床と同様に、標準治療を試みたが無効であった症例

に対して治験がなされ、その後順に階段を上り1次ライン薬剤(初診断の症例に投与)の地位獲得が目指される。しかし、日本においてはそうした方針は明確にされていない。gefitinibの承認申請書には欧米のように1次ラインの白金剤、2次ラインのtaxane系薬剤が無効な症例に対し臨床試験を行わない理由として、日本ではそのような薬剤の使用順序によらずに用いられるので、そうした臨床データをとっても実地臨床に役立たないと書かれていた。これにさらに強い新薬志向が加わり、標準治療が軽視されがちな日本では、とりわけ「他の治療選択肢がすべて試みられた患者」という前提を厳密に確認すべきと考える。

対象とする疾患について、米国は「生命を脅かす」(life-threatening)または「重篤な」(serious)疾患としている。「重篤な」については定義をしていなかったが、要望があり2009年8月のFinal ruleで定義された。EUは「慢性または重篤な衰弱性」(chronically or seriously debilitating)または「生命を脅かす」(life-threatening)疾患とし、具体的にはエイズ・がん・神経変性疾患・糖尿病・免疫障害性疾患・希少疾患などをあげている。日本で対象疾患を考える場合、これらを参考に対象を絞りできるだけ具体的な記載とすることが求められる。

また、対象患者についてフランスのCUであるATU(一時的承認)は、対象とする患者が1人の指名患者であるか(患者指名タイプ)、患者のコホート集団であるか(コホートタイプ)により2つに分けている。個別かつ緊急性のある場合と、多くの患者が対象として存在する場合とではCUの実際的な設計が異なってくるので、CUをこの2つのタイプに分けて考えるのは合理的である。

ただし、フランスのコホートATUの制度は、患者コホート(集団)への治療使用とともに製薬企業が販売承認に用いるデータを早期に収集するという2つの性格を有し、ATUの申請者も製薬企業である。この形の製薬企業が行う「コンパッションレート研究」(compassionate study)は、欧州に基盤のある多国籍企業がフランスだけでなく欧州全般にわたって展開している(患者指名タイプしかない国ではそれに合わせ個々の患者で申請)。患者への治療的使用というCUの本来の性格に、データの早期収集という目的が

加わることで歪みをもたらしているという指摘があり<sup>44)</sup>、日本での制度設計にあたってはこの面に配慮する必要がある。

### 3) CUの対象となる未承認薬はどの開発段階以上のものが適当か?

米国では連邦規則集の中にCUで利用可能な未承認薬について、重篤な疾患では、通常第Ⅲ相段階にある治験薬またはすべての臨床試験が終了した治験薬だが、妥当な状況では第Ⅱ相の治験薬も用い得るとしている。また生命の危険が切迫している患者では、第Ⅲ相よりも初期の段階にある治験薬も利用できる場合があるが、しかし通常第Ⅱ相よりも初期ということはないとしている(21CFR312.34)。しかしFDAは2006年のproposed ruleで、必要な安全性・有効性のエビデンスは治療される人数の大きさや疾患の重症度で変わり、死に瀕した患者個人では確固とした臨床データがなくとも、動物実験データや作用機序から便益が期待できれば使用し得る場合があった<sup>89)</sup>。これに対し、米国の医薬品監視団体としてよく知られるパブリック・シチズン・ヘルスリサーチグループ(Public Citizen Health Research Group, 代表Sidney Wolfe医師)は、無原則に閾値を低下させることは患者を大きな危険に陥れるヒトでの最初の試験になるとパブリックコメントで批判している<sup>90)</sup>。しかし、FDAはfinal ruleでもこの立場を変えていない<sup>91)</sup>。

EUでは、EMA(欧州医薬品庁)は販売承認申請がされているもの、または臨床試験を実施中のものとしているが、どのような臨床開発段階にあるものかについての記載はない。

日本のCUにおいてであるが、医療従事者と患者に必要な情報を提供できる開発段階に達しているものという観点、第Ⅲ相臨床試験の実施を妨げないという観点などから、第Ⅲ相臨床試験に入っている未承認薬を原則とすることが妥当と考える。厚生労働省の第7回有効安全医薬品の迅速提供検討会でも、日本製薬工業協会(製薬協)からの委員が、「製薬企業としては、海外で承認とか後期の臨床試験とか十分なデータがある場合は国内で初期の臨床試験が行われていれば提供が可能だが、海外でデータがない場合は少なくとも第Ⅲ相臨床試験に入っていないと必要

**Table 5 Classification of unapproved drugs**

	国内	開発中	未開発
外国			
販売中		国内治験薬のアクセス 外国からの輸入	外国からの輸入
開発中		国内治験薬のアクセス (外国治験薬のアクセス)	(外国治験薬のアクセス)
未開発		国内治験薬のアクセス	該当せず

なデータを提供できない」と発言している(速記録)。

これらのことを総合して、第Ⅲ相臨床試験にはいっている治験薬を原則とし、まれに患者の生命を脅かす状況が非常に厳しく、一方期待度の高い未承認薬が存在する場合には第Ⅱ相の未承認薬を考慮することがあり得るのではと考えている。

4) 対象となる未承認薬をどこから入手して患者のアクセスを可能とするか？ 製薬企業とはどのような連携関係が望ましいか？

CUの対象となる未承認薬について、外国ではその国の医薬品開発能力や制度対象の限定をはかる考え方などを反映して、国外からの輸入に重きをおく国(韓国, スイス), 国内で開発中のものへのアクセスに重きをおく国(米国)など、さまざまである。

日本でのCUの設計にあたっては、ドラッグラグの問題があり、また「個人輸入」が問題になっている現状から輸入面での制度整備が必要なのは言うまでもない。同時に日本は医薬品開発能力を有する先進国でもあるので、国内で開発中のものへのアクセス制度整備も必要である。

重要なこととして、厚生労働省の有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会では輸入についてどうするかを検討がされていないことがある。CUの設計は海外からの輸入と国内開発段階のものへのアクセスと両方に対応したものとすることが必要である。辻<sup>12)</sup>は輸入業者の資格制を提案しているが、国レベルでコンパッションエート使用を承認した後の実際の供給ルートの整備として妥当と考える。

CUの対象とする未承認薬が、国内で開発中かそうでないか、また外国で発売中か開発中かで**Table 5**のように供給ルートが分かれる。優先順位をどうするかが問題となるのは国内では開発中だが外国では

発売されている場合である。これについては医薬品の販売承認が国単位でなされることを考慮し、まず国内開発企業からの入手を優先し、それが困難な場合に外国からの輸入とすることが適当と考えている。

製薬企業とはどのような連携関係が望ましいかであるが、基本としては命を脅かされ、ほかに治療手段のない患者のアクセスに、行政と企業や他の関係者が誠実に協力しあうことに尽きる。国には国民の健康と生命を保護する責務があるので、米国のように企業に未承認薬の提供を要請する権限がFDAにはまったくないといった前提をおくべきでない。

5) CUで用いられる未承認薬の品質をどう確保するか？

製薬企業から提供される場合の未承認薬の品質保証については、厚生労働省の第7回有効安全な医薬品の迅速提供検討会において製薬協からの委員が、「企業が申請の意志をもって開発作業にかかっていないと、そういった品質を保証するようなものを作ること難しい」と(速記録)と発言している。

このことから、有効性・安全性情報・品質面を総合して、原則としては第Ⅲ相臨床試験にはいった以降の未承認薬をCUの対象とすることが必要と考える。

また、外国からの輸入の場合の未承認薬の品質保証について辻<sup>12)</sup>は、輸入と医療機関への配送を行う企業を資格制にして、品質保証の責任があることを明確にし、バッチNo.管理や入手先・入手経路等の記録保管・査察などを義務づけることが、完全な保証はなし得ないかもしれないが最良の方策ではないかとしている。これは適切な方策と考える。

また、フランスでは未承認薬の使用承認の申請は、病院の薬剤部を経由して行うとなっており、入手後の未承認薬の管理も薬剤部が行っている。このよう

に医薬品の専門家である薬剤師がCUに関与することは、処方二重チェックの役割とともに、CUで用いられる未承認薬の品質確保に資するので重要なことと考えている。

6) 未承認薬そのものの無償・有償についてどのように考えるか？ 高価な未承認薬の患者負担の軽減をどのように図るのか？

2007年7月27日にまとめられた厚生労働省の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書は、結論として「製薬企業の承認申請のために実施される治験と異なり、本制度を通じて提供される未承認薬は患者の治療のために提供されるものであることから、その治療に係る費用負担を製薬企業に求めることは適当でないと考えられる<sup>92)</sup>」とした。

先に「薬事法に(CUを)どのような形で位置付けるのが適当か？」で検討会報告書がCUを「未承認薬の販売の限定的解除」としていることについて、「販売」の言葉が表面に出ることは望ましくなく実際の施策では改める必要があるとしたが、この結論部分の記載も「有償供与」のみを想定しているとも読めるので適当でない。国際的にも有償供与のみという国は聞かず、「無償供与」・「有償供与」のいずれをも包含し得るような形にする必要がある。

製薬企業が患者への無償供与でなく、有償供与とする場合の料金請求の条件については米国FDAの施策が非常に参考になり、日本への導入が適切と考えている。すなわち、1) 製薬企業は規制庁の承認を得る、2) 料金請求できるのは患者指名タイプでは直接費のみ、コホートタイプでは直接費とともに未承認薬へのアクセスプログラムの管理に必要な費用のみとする、3) 規制庁は有償とすることが販売承認に必要な臨床試験を妨げないことを企業から提出された臨床試験計画で厳しく確認する、の3つの点である。

つぎに問題となるのは有償となった場合の患者負担である。欧州では未承認薬が有償供与であっても、その費用を各国の国民医療サービスや保険システムが負担し、患者には負担がかからない場合も多い。先にみたようにフランスでは保険システムがCUの薬剤費を負担し、患者に費用負担は生じない。英国の場合も国民医療サービス(NHS)のトラスト(公的医療機関の地域別管轄団体)や病院が認めれば、ト

ラストや病院の予算から出費され、患者負担は生じない。Table 2にみるようにEU23カ国(ほかに不詳2カ国)中、誰が支払うかにおいて保険システムが含まれている国が10カ国存在していた。

厚生労働省は、上記の検討会がCUを日本に導入するアクションを求める報告書をまとめた後、導入の可能性を探るため2007年11月から2008年1月にかけて300床以上の大規模医療機関494施設(有効回答数247施設)を対象に未承認薬使用についての調査を行った。施設の6割ががんや難治性疾患などの未承認薬を使用しており、1件あたり平均で249万1148円の費用がかかっていた<sup>9)</sup>。

高額であり、保険での全額・一部負担などにより、患者負担の軽減が検討されるべきであろう。

7) 情報公開はどのようにされる必要があるか？

薬やその候補物質は、情報と一体になってはじめて成り立つものであることに特徴がある。未承認薬に関する不足のない情報が行政・製薬企業・輸入代行会社(資格制を考えている)から医療従事者・患者に適切に伝えられねばならない。患者に十分な説明を行い、同意を得ることは医師の義務である(インフォームド・コンセント)。

それにはまず、その未承認薬がCUに供されるにふさわしいものであるかが慎重に検討されていることが必要で、EUで意図されているように日本でも中央段階で検討され、ふさわしいと判断された未承認薬名が、その未承認薬からどのような患者がベネフィットを得られるかの情報、リスクの情報、使用法の情報などとともにインターネットなどで公開されていることが望ましい。

この患者・医療従事者に必要な情報を提供できるものという観点からも、対象となる未承認薬の開発段階などが限られてくる。これについてはすでに議論した。

情報公開でいまひとつ重要なのは、臨床試験やCUで生じた重篤な有害事象の速やかな報告と同じ未承認薬を使用する施設への伝達システム・情報公開であるが、これについては次項に記載する。

### 3. CUにおける有害事象はどのように扱われるべきか？

#### 1) 有害事象はどのように報告され、どのように扱われるべきか？

治験薬の場合と異なり輸入によるCUでは製薬企業が関与しないため、無理なく実施可能な報告様式やルールを厚生労働省が定め、医師に報告義務を課すことが必要であろう。輸入業者(資格制)や製薬企業も重篤な有害事象の発生を知ったときは報告の必要がある。

CUにおいて報告された有害事象、とりわけ重篤な有害事象はすみやかに関係者に知らされ、必要な場合は行政により使用中止を含む措置がとられる必要がある。

湯地ら<sup>93)</sup>は国内未承認薬の安全対策について多発性骨髄腫治療薬bortezomib (Velcade<sup>®</sup>)での経験を報告している。同剤はFDAが2003年5月に承認、2004年5月に日本で臨床試験が開始された。臨床試験に参加できない多発性骨髄腫患者には個人輸入されたbortezomibが投与されたが、その中で重篤な有害事象である間質性肺障害が4例に発症しているのが専門医間の連携した調査で判明した。このことは医薬品医療機器総合機構(PMDA)・製薬会社・個人輸入代行業者・関連学会に報告され、臨床試験も17例目の症例が肺障害で死亡したため休止された。gefitinibで肺障害が多発した直後でもあり第三者評価委員で協議され、CTなどの画像検査で肺に異常を認める患者を除外することでbortezomib投与が再開された。当時は治験薬の有害事象は非公開で、臨床試験参加医師以外には知らされなかった。血液学会・臨床血液学会の全国調査で46例中7例が肺障害を発症、3例が死亡していた。マスコミが報道し、PMDAも企業に公表を要請した。bortezomibは2006年12月に発売されたが、使用適正基準を作成しリスクのある患者は投与から除外することで肺障害の発症が激減した(2007年12月発表の全例調査結果では666例中肺障害は24名、死亡3名)。湯地らは臨床試験以外のものを含む未承認薬による有害事象について、情報収集・公開の制度が重要なこと、医師・製薬企業・規制当局・患者・家族・一般人の間での情報共有が重要であること、マスコミによる周知も大きな役割を果たすことが示唆されたとしている。

栗原・清水<sup>94)</sup>は、米国では収集した情報をデータベース化して活用し、それらに基づく警告などを、新規情報が出されるごとにインターネットを通じて登録した個々人のメールアドレスに直接配信し届けるシステムがあると記している。そうした方法も含めCUでの安全対策が検討されるべきであろう。

#### 2) CUにおける健康被害をどのように救済するか？

「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書のCU制度の記載には、CU制度のイメージを「販売等の解禁」とし、未承認薬の供給を有償としている以外にもう一つ問題点がある。CUでの健康被害の救済について「安全性検討が十分でない段階で供給されるので、副作用被害救済制度の対象外とせざるを得ない」としていることである。

たしかに現在ある医薬品の副作用被害救済制度の適用は難しいであろうが、第7回有効安全な医薬品の迅速提供検討会での委員の指摘(速記録)にもあるように、制度の円滑な運営のためには何らかの救済制度が必要である。

先に記したように、日本で限定的だが公的に行われている人道的アクセスの例としてあげたエイズ治療薬研究班では、厚生労働省と保険会社との間で研究班の輸入した未承認薬による賠償責任や訴訟費用にも対応することが明記された医師賠償責任保険が実現している。スイスでは民間損害賠償保険への医師の加入が義務付けられていた。

必要な配慮がされてなおかつ起こった健康被害は医師個人の過失ではないので医師の「損害賠償」という形以外の患者救済が図ればより望ましい。また、医師の保険料個人負担という問題も存在する。欧州各国がどう対処しているかの調査も含め「何らかの救済制度」実現の努力が必要である。

#### 3) CUにおける安全性情報は販売承認申請でどのように扱われるべきか？

CUにおける安全性データは、販売承認申請での治験薬の安全性データを補完するものとして活用されるべきである。これについて栗原・清水<sup>94)</sup>は、欧米では治験以外で得られたデータも、新薬開発にかかわらずすべて法に基づく「研究」と位置づけて行政が管理するシステムとなっているため、そのデータが

将来利用可能なデータとして蓄積されるとしており、そうした方向が目指されるべきであろう。

#### 4. CUにおける関係者の役割とコミュニケーションはどうあるべきか？

##### 1) CUにおける関係者の役割と責任は何か？

日本人の2人に1人ががんになり、3人に1人ががんで死ぬ時代である<sup>2)</sup>。CUは、国民の誰もが重大な疾患にかかり未承認薬以外に治療選択肢がないという状況になる可能性があることを前提に、国や関係者のそれぞれが役割・責任を分担し助け合う社会的制度と考える。

CUにおける国や関係者の主な役割・責任について記載する。

##### (1) 国(厚生労働省)

国民の安全確保は国の責務である。厚生労働省は、患者保護の観点からCUを設計し大本の管理を行う。厚生労働省は、製薬企業に全面的に依存するのでなく、患者からのアクセスの保証に深く関わらねばならない。同時に、患者の安全確保と販売承認制度に不可欠な臨床試験の実施を大きく揺るがす過度のアクセス要求は退けるなど、CUの適切な運営と維持に努めなければならない。

##### (2) 製薬企業

提供する未承認薬の品質確保、情報提供などの責務がある。また、提供した未承認薬を投与した際の有害事象を知ったときは行政に報告する必要がある。

##### (3) 輸入業者(資格制)

輸入する未承認薬の品質保証などの責務がある。また、提供した未承認薬を投与した際の有害事象を知ったときは行政に報告が必要である。

##### (4) 医師

未承認薬の使用は医師の処方せんに基づいて行われるべきである<sup>95)</sup>。医師は個々の患者について、例外的措置としての未承認薬の使用が必要かを医学的に判断し治療する重要な役割を担っている、医師にはまた、患者に適切に情報を提供し、インフォームド・コンセントを得る責務がある。また、未承認薬を投与した際の有害事象の報告義務がある。

##### (5) 薬剤師

薬剤師は医師の処方を二重チェックするという医薬分業(協業)面での役割とともに、用いられる未

承認薬の品質確保に注力する役割がある。

##### 2) CUについてのコミュニケーションをどのように図るか？

「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」の第一次提言(2009年4月)<sup>11)</sup>には、CU導入について「安易な導入によってかえって薬害を引き起こすことにならないよう、慎重な制度設計と検討が必要である」と記載されている。

日本へのCUの導入に関しては、がんなどの患者団体・医療専門家・薬害被害者・行政・製薬企業・CUに関心を有する輸入代行業者など利害関係者の十分なコミュニケーションが必要と考えるが、そうした動きはほとんど見られない。これには、日本において患者(支援)団体と社会との間に適切な対話のパイプが確立していないことも反映していると考えられる。重要な問題だけにCUをテーマとしたフォーラムの開催など改善を望みたい。また、コミュニケーションではマスコミの果たす役割が大きいので、マスコミによる的を射た問題提起などを期待したい。

以上のおもな部分をまとめると、

##### ・患者の自律と行政による保護はどうあるべきか？

CUには、患者に用いる医薬品に求める基準を、命を脅かすなどの重篤な疾患で、ほかに治療手段がないという大多数の人がやむを得ないと納得できる状況のもとで、人道的・倫理的な観点から例外的に緩和するという位置づけがある。未承認薬のアクセスには、安全管理・患者保護および保健衛生上必要とされる臨床試験の遂行を困難にしないという観点から、自己決定権の行使には介入の根拠がある。「アクセスの保証」「安全管理・患者保護」「臨床試験の推進」はいずれも国の重要な役割なので、そのバランスを過不足なくとれるのは国しかなく、厚生労働省の制度として、安全管理と患者のアクセスの保証に行政が深く関わる必要がある。薬事法にどのような形で位置づけるかについては、保健衛生の向上をはかるという薬事法の本来の目的に添い、従来の条文に無理にあてはめるのではなく、未承認薬に対する規制を条文に取り込み、そのなかでCUをきちんと位置づける必要がある。

・未承認薬へのアクセスはどうあるべきか？

販売承認は慎重に行い、それまで待てない条件下にある患者にはCUのもとで例外措置としてアクセスを認めるのが合理的である。CUの対象患者は、他の標準的な治療がすべて試みられたなどの確認・限定が重要である。対象となる未承認薬は、必要な情報が提供できるという観点などから、早い開発段階のものは不適當である。日本ではドラッグラグの問題などから輸入品も主たる対象となり、国内開発段階のもののアクセスと合わせ両面の整備が必要である。輸入業者は資格制とするのが望ましい。薬剤師の関与が品質確保の上からも望ましい。未承認薬の患者への提供が有償の場合は承認制とし、適切な価格のチェックとともに、有償にすることが臨床試験の遂行を阻害しないよう、臨床試験計画の厳しいチェックが必要である。有償の場合患者負担の軽減のために保険での全額ないし一部負担が望まれる。コホート(患者集団)対象のものを中心にインターネットでの情報公開が図られるべきである。

・CUにおける有害事象はどのように扱われるべきか？

CUでは医師の有害事象報告の義務化が必要である。重大な有害事象の発生について関係者に情報が共有されるとともに、必要な安全対策が迅速にとられる仕組みが必要である。医師へのリスクの過重負担を避けるためにも、制度の円滑な運用のために、損害賠償保険への加入など何らかの健康被害救済制度が必要である。CUで得られた安全性データは、販売承認申請での治験薬の安全性データを補完するものとしての活用が目指されるべきである。

・CUにおける関係者の役割とコミュニケーションはどうあるべきか？

国(厚生労働省)・製薬企業・輸入業者(資格制)・医師・薬剤師それぞれの役割を明確にした。CUは慎重な制度設計が大切であり、利害関係者の十分なコミュニケーションが必要である。フォーラムの開催やマスコミの的を射た問題提起などを期待したい。

## VI CU設計への7つの提言: 日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか

最後に「日本にCUをどう位置づけるか(日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか)の観点から、日本でCUに望まれる内容をまとめ箇条書きで記したい。なお、海外の例にもみるように制度が根付いてくれば簡略化できる部分もあるが、当初は慎重にスタートするのが重要と考えている。

### 提言1 (基本理念)

- 1) 人道的見地からとられる「例外的措置」であることを踏まえる
- 2) 国(厚生労働省)は命を脅かされる他に治療手段のない患者からのアクセスの保証に深く関わる(国の制度。国の承認制)
- 3) 同時に「安全管理・患者保護」・「臨床試験遂行」を揺るがす過度の要求は退けるなどCUの適切な運営・維持に注力する
- 4) 販売承認は慎重を期し、待てない患者にはCUで対処する

### 提言2 (法的整備)

- 1) 保健衛生の向上を図るという薬事法の本来の目的に添い、未承認薬に対する規制を条文に取り込む
- 2) その中にCUを位置づける
- 3) 現在の条文に無理にあてはめない  
「未承認薬販売の限定的解禁」は疑問。一般市民の「販売」の理解とも乖離

### 提言3 (基本設計・対象未承認薬)

- 1) 外国からの輸入と国内開発中のもののアクセスとの両方を扱う制度とする必要がある
- 2) 外国からの輸入の場合の取り扱い業者を資格制にする
- 3) 国内開発段階のものは第Ⅲ相段階にはいったものが原則。諸条件を満足する限られたもののみ第Ⅱ相段階のものも対象
- 4) 国内開発中で外国では製品の場合、国内からの入手を優先、困難な際は輸入する
- 5) 対象薬の情報はコホートタイプのものを中心にインターネットで広報する

#### 提言4 (基本設計・対象患者)

- 1) 医師の処方せんのもとで行い、医師が薬剤部を通し申請し国の承認を取得する(将来的にはコホートタイプは届出制移行も考慮)
- 2) 医師等以外の者による「個人輸入」の制限は第一に行う
- 3) 指名タイプとコホート(患者集団)タイプに分けるのは合理性がある
- 4) 対象患者は漠然とした記載でなく限定を図る
- 5) 患者にほかの治療選択肢が試みられたかを厳密に確認する

#### 提言5 (患者負担)

- 1) 製薬企業が未承認薬を有償にする場合は国(厚生労働省)の承認が必要
- 2) 厚生労働省は有償にすることが臨床試験を阻害しないよう試験計画を厳しく確認
- 3) 有償にできるのは患者指名タイプでは直接費のみ。コホートタイプでは直接費プラスアクセスシステム管理費のみ
- 4) 患者負担軽減のため。欧州のように保険で全額ないし一部負担

#### 提言6 (副作用関連)

- 1) 医師・薬剤師の有害事象報告を義務づける
- 2) 治療中の重篤な副作用情報のすみやかな伝達をはかる
- 3) 賠償責任保険など何らかの健康被害救済システムを実現する(賠償責任保険の場合、保険料を医師が全額負担しない手立てなどを検討する)
- 4) 将来的には安全性データが承認申請に用いられる方向をめざす

#### 提言7 (コミュニケーション)

- 1) CUの設計は関係者の十分なコミュニケーションが大切である。CUをテーマとしたフォーラムの開催などなされる必要がある
- 2) 適切な問題提起などマスコミの役割にも期待する

### おわりに

本稿は「コンパッショネート使用」(CU)について、

世界での経緯、日本での限られた分野での経験などについて包括的にレビューし、考察を加えた論文である。CUは、命を脅かす疾患などの、きわめて重篤な疾患に罹患し、ほかに治療選択肢のない患者に、未承認薬を例外的措置として供給する社会的制度である。日本人の3人に1人ががんで死ぬ時代となり、CUの確立が急がれる。

CUは、未承認薬のアクセスということから必然的なことではあるが、アクセス保証と安全管理・患者保護・医薬品の販売承認に不可欠な臨床試験の遂行とのバランス関係が難しく、先行する欧米諸国においても、本稿で示したように必ずしも順調に運営されているとは言い難い。筆者らは、“必要な「医薬品」の需要と供給”すなわち「くすりギャップ」<sup>96)</sup>の観点からCU問題に大きな関心を有している。本稿では、欧米諸国などにおける未承認薬の治療使用の歴史とCUの状況について調査し、抽出されたCUについての数々の論点を論じた。さらに、日本において患者のアクセスの願いにどう応えるかの観点から提言を試みた。

日本はCUでは世界に後れをとったが、後から進むものには先進例に学び、その経験・教訓を生かして短期間により良い制度を作ることができる利点もある。本稿がそのことに役立てばと願っている。

**【謝辞】** インタビューにご協力いただきました「熱帯病治療薬研究班」(略称、正式名称は時期で異なる)の元班長・大友弘士(現東京医科歯科大学)ならびに現班長・木村幹男(結核予防会新山手病院)、「エイズ治療薬研究班」(略称、正式名称は時期で異なる)の現班長・福武勝幸(東京医科大学)、国立感染症研究所ハンセン病研究センター長・石井則久の各氏に謝意を表します。研究に協力いただいたソウル・Hanyang(漢陽)大学准教授・Sung Yoon-Kyoong(成倫慶)、パリ13大学・青木洋子、慶応義塾大学グローバルセキュリティ研究所研究員・辻香織、東京大学大学院薬学系研究科研究員・長澤道行の各氏に感謝します。また懇切なアドバイスをいただきました岩隈美穂(京都大学大学院医学研究科医学コミュニケーション学准教授)、中山健夫(京都大学大学院医学研究科健康情報学教授)の両氏にお礼申し上げます。

## 文献と注記

- 1) 日本薬学会. 薬学用語解説「創薬」. 2009.1.16改訂.
  - 2) 国民衛生の動向. 厚生統計協会. 2008年.
  - 3) 辻香織. 日本におけるドラッグラグの現状と要因: 新有効成分含有医薬品398薬剤を対象とした米国・EUとの比較. 薬理と治療2008; 37: 85-124.
  - 4) Tsuji K, Tsutani K. Personal imports of drugs to Japan in 2005 -an analysis of import certificates. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 545-52.
  - 5) ミクスOnline. 霞が関Report. 2009.2.28.
  - 6) 東京都福祉保健局 website. 個人輸入代行広告について <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/iyaku/sonota/koukoku/huteki/zenpan/ihan01/index.html> (2009.11.6アクセス)
  - 7) 木村和子, 奥村順子, 本間隆之, 大澤隆志, 荒木理沙, 谷本剛. インターネット輸入代行で個人輸入した医薬品の保健衛生上のインパクト. 医療と社会2009; 18: 459-71.
  - 8) thalidomideは, その後多発性骨髄腫の治療薬として開発され, 胎児への曝露を防止するためTERMS (Thalidomide Education and Risk Management System) と呼ばれるリスク管理体制のもとに使用することで, 2008年10月に販売が承認され, 2009年2月に発売された.
  - 9) 清水直容. 未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究. 臨床評価2003; 31: 169-229. 厚生労働省研究班報告書を掲載.
  - 10) 有効で安全な医薬品を迅速に供給するための検討会 報告書. p.18-20. 2007.7.27.
  - 11) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会. 薬害防止のための医薬品行政等の見直しについて (第1次提言). p.37. 2009.4.30.
  - 12) 辻香織. 未承認薬使用に関するヨーロッパ各国の制度:日本における制度設計に向けて. 医療と社会2008; 18: 243-56.
  - 13) “expanded access” (拡大アクセス) は, 国外承認薬を含む未承認薬への患者のアクセスを拡大する意味で用いられるほか, 臨床試験対象者以外の患者への治験薬使用の拡大 (expanded access program: EAP) の意味で臨床試験と対比されて用いられ, また販売承認申請が行われてから販売されるまでの期間に被験者に治験薬を継続供給することについても使用されている用語である.
  - 14) 米国の食品医薬品庁 (FDA) は, 公式にはCUでなく「治療使用のための研究用新薬への拡大アクセス」 (Expanded access to investigational drugs for treatment use) の言葉を用いている.
  - 15) Institute of Medicine. Expanding access to investigational therapies for HIV infection and AIDS. March 12-13, 1990. Conference summary: National Academy Press; 1991. <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309044901> (2009.11.6アクセス)
  - 16) オーフアンドラッグ (orphan drug): オーフアンドラッグの日本での認定基準は, ①日本において患者数5万人未満の重篤な疾病が対象, ②医療上, とくにその必要性が高いこと (代替する適切な医薬品や治療方法がない, または既存の医薬品と比較して著しく高い有効性または安全性が期待される), ③開発 (成功) の可能性が高い, の3基準をすべて満たすものとなっている。欧米各国の認定基準もこれと大同小異である。これらの基準にみるように, オーフアンドラッグとCUの対象医薬品とは重なる面が多い。日本でも, 未承認薬の人的使用が限定的ではあるが公的に実施されてきている熱帯感染症治療薬研
- 究班の例ではそれらの医薬品をオーファンドラッグと呼んでいる。また, CUを「オーファンドラッグ・センター」を設立運営する形で機能させている韓国の例もある。なお, オーフアンドラッグの中でより患者数の少ない疾患の治療薬を, 「ウルトラオーファンドラッグ」 (ultra orphan drug) と呼ぶ場合もある。
- 17) 比較 (臨床) 試験 controlled (clinical) trial: 広義の比較 (臨床) 試験 controlled (clinical) trialには, 乱数表を使ったりコンピュータを使ったりして割り付けを行う「ランダム化比較 (臨床) 試験」 (randomized controlled trial: RCT) と, コインの裏表, 日付などの奇数・偶数, 曜日, カルテ番号などを用いる「準ランダム化比較試験」 (controlled clinical trial: CCT) がある。この2つは以前にはあまり区別なく「比較 (臨床) 試験」 controlled (clinical) trialとして一括されていた。1990年代になり「ランダム化」の重要性が目されるようになり, 1995年米国国立医学図書館のMeSH (Medical Subject Headings, 医学件名標目) が両者を区別してから, この2つを分けて使うようになってきている。今回用いた米国科学アカデミー医学研究所の文献は1991年の刊行であり, 1970代についての記載なので両者を含んでいる。
  - 18) Expanded access to investigational drugs for treatment use (proposed rules). *Fed Regist* December 14, 2006; 71: 75147-68, 75155.
  - 19) Edgar H, Rothman DJ. New rules for new drugs: The challenge of AIDS to the regulatory process. *The Milbank Quarterly* 1990; 68 Suppl: 111-42.
  - 20) proposed rule: proposed ruleは, 米国の行政手続法 (Administrative Procedure Act) に定められた rulemaking の手続きで, 官報 (Federal Register) で公告された proposed ruleは, パブリックコメント (public comment) を経て final ruleとして確定する。final ruleとなれば, 連邦規則集 (Code of Federal Register: CFR) に取り込まれる。“proposed” は日本語にすれば「提案」であるが, 日本語で「提案」というと, それが確定してから実行に移されるイメージがある。しかし, 米国の proposed ruleには, 実施している施策を文章化したという側面がある。このため proposed ruleが出され, パブリックコメントが行われても, 一向に final ruleとならないで, 何年も経過しているものが少なくない。「並行トラック・プロトコル」 (parallel track protocol) もその例で, 1990年5月に proposed ruleが出され, その後 final ruleとなっていない。しかし, proposed ruleで書かれた政策は実行されており, FDAは1992年10月5日の documentでエイズ薬 stavudine (d4T) について「FDAの並行トラック政策のもとでの最初のエイズ薬」と記している。
  - 21) 「自律」は倫理規範に, 「自己決定権」は法規範に属する言葉であるが, 本稿では両者を一体としてとらえ, 区別していない。
  - 22) アビゲイル同盟 website. <http://www.abigail-alliance.org/> (2009.11.6アクセス)
  - 23) [http://abigail-alliance.org/BILL\\_ACCESS\\_Act\\_S1956IS\\_1\\_.pdf](http://abigail-alliance.org/BILL_ACCESS_Act_S1956IS_1_.pdf) (2009.11.6アクセス)
  - 24) Expanded access to investigational drugs for treatment use (proposed rule). *Fed Regist* December 14, 2006; 71: 75147-68.
  - 25) Charging for investigational drugs (proposed rule). *Fed Regist* December 14, 2006; 71: 75168-81.
  - 26) Expanded access to investigational drugs for treatment use (final rule). *Fed Regist* August 13, 2009; 74: 40900-45.
  - 27) Charging for investigational drugs (final rule). *Fed Regist* August 13, 2009; 74: 40871-900.
  - 28) FDA. Guidance for industry. Fast track drug development pro-

- grams-designation, development, and application review, Procedural revision 2. January, 2006.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM079736.pdf> (2009.11.6アクセス)
- ファーストトラック指定制度: 有望薬剤の患者アクセスを促進させるFDAのプログラムの一つ。企業とFDAとの相互関係に関するもので, (1)接触を密にすることで開発と審査の促進を図る, (2)承認申請はデータが全部まとまってからでなく, 部分的な申請を積み重ねていくことも可能, (3)指定されると通常は優先審査の対象になる。
- 29) FDA. For consumers. Access to investigational drugs, <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/AccessToInvestigationalDrugs/default.htm> (2009.11.6アクセス)
- 30) Andrew C von Eschenbach. Should patients have access to investigational unapproved drugs?. October 29, 2008. <http://www.mednews.com/investigational-unapproved-drugs-cancer> (2009.11.6アクセス)
- 31) *The Pink Sheet*. March 17, 2008.
- 32) 適応外使用 Off label use of drug: 承認薬をその承認された効能効果以外の疾病や症状に用いる医薬品の「適応外使用」がCUにおける場合と同じような状況で用いられることがある。これは通常CUの範囲に含めない。CUでは用いるもの自体が手に入らない状況が前提である。なお, 厚生労働省の“「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究”班(班長: 黒川清)は, 欧州における適応外使用の状況を現地調査したが, その際同時に「例外的使用」(compassionate use)の状況についても調査を行った。2004年度報告書では「重篤な疾患や稀少疾患における限定的な使用となる場合は, compassionate useなど, 当局に登録して使用させるシステムを構築する」と提言している。
- 33) *The Pink Sheet*. October 27, 2008.
- 34) FDA. FDA position on allowing patients with ALS access to Iplex under an IND. March 12, 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/HealthProfessionals/ucm118121.htm> (2009.11.6アクセス)
- 35) *The Pink Sheet Daily*. March 17, 2009.
- 36) FDA. Access to Iplex for Patients with ALS. July 27, 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/HealthProfessionals/ucm118117.htm> (2009.11.6アクセス)
- 37) フランス医薬品庁website. <http://www.afssaps.fr/> (2009.11.6アクセス)
- 38) 英国医薬品庁website. <http://www.mhra.gov.uk/> (2009.11.6アクセス)
- 39) Bourg E, de Crémiers F. Compassionate use and early access to the market in the USA and EU (2). *RAJ Pharma* 2000; 11: 640-4.
- 40) Ericson M, Harrison K, Normand L, de Crémiers F. Compassionate use requirements. *RAJ Pharma* 2005; 16: 83-8.
- 41) Swissmedic. Special authorization for compassionate use. 2005.
- 42) 竹中佑典, 佐藤秀昭. フランスにおける医薬品の一時的承認(ATU)制度: 予備的考察. *日病薬誌* 2001; 37: 1287-91.
- 43) Circulaire NDGS/SD3A/DSS/FSS/DHOS/E2 n° 2007-143 du 11 avril. 2007. <http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2007/07-05/a0050112.htm> (2009.11.6アクセス)
- 44) Prescrire Editorial. Waivers for standard marketing authorization of drugs: more rapid market access, but less thorough evaluation. *Prescrire International* 2009; 18: 37-40.
- 45) Bèlorgey C. Accessibility of medicinal products before marketing authorization: the French experience. [http://www.agenziafarmaco.it/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/tipo\\_filed89c.ppt?id](http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/tipo_filed89c.ppt?id) (2009.11.6アクセス)
- 46) デンマーク医薬品庁website. <http://www.dkma.dk> (2009.11.6アクセス)
- 47) <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=10226> (2009.11.6アクセス)
- 48) *scrip.com*. February 26, 2009.
- 49) *scrip.com*. June 9, 2009.
- 50) Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. [http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl\\_2004\\_325-2008-1.pdf](http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2004_325-2008-1.pdf) (2009.11.6アクセス)
- 51) *scrip.com*. September 29, 2008.
- 52) *scrip.com*. June 24, 2009.
- 53) MHRA. Informal consultation paper on the review of unlicensed medicines. <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Consultations/Medicine/sconsultations/Othermedicinesconsultations/CON046465> (2009.11.6アクセス)
- 54) [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726\\_cons/reg\\_2004\\_726\\_cons\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf) (2009.11.6アクセス)
- 55) Prescrire Editorial. Reorienting the course of medicines policy: actions are bearing fruit. *Prescrire International* 2003; 12: 192-4.
- 56) Medicines in Europe forum, Reorienting European policy on medicines for human use. *Collectif Europe et médicament*. September 1-8, 2003.
- 57) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/2717006enfin.pdf> (2009.11.6アクセス)
- 58) *scrip.com*. November 12, 2008.
- 59) *scrip.com*. April 11, 2008.
- 60) 韓国オーファンドラッグセンター (KODC) website. <http://www.kodc.or.kr/main/index.asp> (2009.11.6アクセス)
- 61) 姜柱成. 慢性骨髄性白血病患者のグリベック闘争略史. 医療ガバナンス学会. 2009.
- 62) 이상열, 의약품임상시험계획승인제도 (IND: Investigational New Drug.) 2004. 注記60に記載.
- 63) *PharmAsia News.com*. June 10, 2009.
- 64) *The Pink Sheet Daily*. September 15, 2009.
- 65) *scrip.com*. March 9, 2009.
- 66) *PharmAsia News.com*. March 11, 2009.
- 67) 五十嵐中, 津谷喜一郎. 1962年キープオーバー・ハリス修正法の議論に始まる医薬品強制実施権の歴史. *日本薬史学雑誌* 2001; 36: 190.
- 68) 山根裕子. 知的財産権のグローバル化: 医薬品アクセスとTRIPS協定. 岩波書店; 2008.
- 69) *scrip.com*. September 21, 2007.
- 70) 本項は, 文献情報, 治療薬研究班website情報, インタビュー情報を総合して記載した。熱帯病治療薬研究班website: <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html> (2009.11.6アクセス)
- 71) 大友弘士, 竹内勤. 輸入熱帯病・寄生虫病と稀用医薬品 稀用薬の供給体制とその実績. *治療* 1993; 75: 2616-22.

- 72) 木村幹男. 輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究. 平成20年度総括研究報告書. 2009.
- 73) 注記70と同様である。エイズ治療薬研究班website:  
<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>  
(2009.11.6アクセス)
- 74) 福武勝幸. 国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究. 平成19年度総括研究報告書. 2008.
- 75) ハンセン病については注記9の文献に, 2003年1月のアンケート調査の回答として「サリドマイドの場合, ハンセン病療養所では, 世界保健機関⇒国立療養所多磨全生園⇒国立療養所(ハンセン病療養所)という流れで, 無料供与を受けている」との記載があったが, 詳細は不明のためインタビュー結果を中心に記載した。
- 76) 日本ハンセン病学会. ハンセン病治療指針(第2版). 日ハンセン病会誌2006; 75: 191-226.
- 77) <http://www-bm.mhlw.go.jp/shingi/2006/12/s1207-5.html>  
(2009.11.6アクセス)
- 78) 野林晴彦, 藤原尚也. 医療消費者の病気や薬への関与と知識に関する実態調査. 医療産業政策研究所・政策研ニュース No.13. 2004; p.1-5.
- 79) 津谷喜一郎, 長澤道行. 医師と診療ガイドライン: “professional autonomy”の視点から. 日本医師会雑誌2003; 129: 1793-803.
- 80) 笹倉秀夫. 自己決定権とは何か. In: 松本博之, 西谷敏編. 現代社会と自己決定権: 日独シンポジウム. 信山社; 1997. p.5.
- 81) JSミル(早坂忠訳). 自由論. In: 世界の名著38 ベンサム JSミル. 中央公論社; 1967. p.301.
- 82) トム・L・ビーチャム, ジェイムズ・F・チルドレス(立木教夫, 足立智孝監訳). 生命医学倫理(原著5版2001年). 麗澤大学出版会; 2007.
- 83) ビーチャム, チルドレス. 前掲注82, p.226.
- 84) Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 6th edition. Oxford University Press; 2009. p.viii & p.105.
- 85) 仁平新一. 国内臨床試験の活性化のために: 企業側から見た現状と課題. 埼玉医科大学雑誌2008; 35: 91-2.
- 86) 浜六郎. ゲフィチニブ(イレッサ)の承認と肺虚脱: 肺障害, 薬害防止と薬剤疫学の役割. 薬剤疫学2007; 12: S72-3.
- 87) Tsutani K, Nagasawa M. Professional autonomy: a new perspective for relating with clinical practice guidelines. *Japan Medical Association Journal* 2004; 47: 298-304.
- 88) U.S. Department of health and human services, Office of inspector general, FDA's review process for new drug applications, A management review, 2003.  
<http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-01-00590.pdf> (2009.11.6アクセス)
- 89) 前掲注24, p.75151.
- 90) Lurie P, Zieve A, Wolfe SM. Comments to the FDA: access to and charging for investigational drugs. Public Citizen Health Research Group Docket No #1800, 2007.
- 91) 前掲注26, p.40912.
- 92) 前掲注10, p.20.
- 93) 湯地晃一郎, 小松恒彦, 上昌広, 小林和彦. 国内未承認薬の安全対策に関する研究: ボルテゾミブの経験を通じて. 臨床薬理の進歩30号, 2009. p.167-70.
- 94) 栗原千絵子, 清水直容. 医薬品リスクマネジメントをめぐるICH, FDA, CIOMSの動向. 臨床評価2005; 32: 443-56.
- 95) 厚生労働省の「有効で安全な医薬品を迅速に供給するための検討会」が, CUの導入検討を求めるとともに, 医師等以外の者による個人輸入に一定の制限を加えるべきであるとしているのは的を射ている。検討会報告書に記されているように, 医薬品は本来医師等の専門家が関与すべき製品であり, 医師等以外の者による個人輸入の制限はCUの設計と並行して第一に行われるべきであろう。
- 96) 津谷喜一郎編. くすりギャップ: 世界の医薬品問題の解決を目指して. ライフサイエンス出版; 2006.