

REVIEW

# 医薬品のコンパッションネート使用制度(CU)

—なにがCUか・なにがCUではないのか—

■  
**Compassionate Use of Drugs**  
— What It Is and What It Isn't —

■  
東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学  
寺岡章雄 津谷喜一郎

## ABSTRACT

Compassionate use (CU) is a government program allowing the public to access unapproved drugs exceptionally to treat patients with life-threatening or seriously disabling diseases. It requires enough balance within three elements: accessibility for patients, safety insurance, and prevention of any barrier to complete clinical trials. Although the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Advisory Committee recommended introducing CU in 2007, Japan still have not set up any program for CU. There has been a lot of discussion, but CU is still not available for the public. The crucial points of debate could be blurred by discussing at the same time on traditional quasi-CU and on the new preceding movement of using unapproved drugs. In this paper, we systematically reviewed the published literature and materials and arranged them based on what is and what is not CU. As the results, the following are considered not CU: 1) access to an off-label use of approved drugs; 2) an expanded access program (EAP) which allows a company to have early access to their promising drugs after their own judgment; 3) emergency use of unapproved drugs in a social crisis; 4) use of unapproved drugs in advanced medical care. Concerning systems relating to CU, we discussed on 'Treatment IND' and the 'rule of rescue'. We also described a trend of CU in the world in 2012, e.g. the consultation on an introduction of 'an early access to medicines scheme' in the UK, and tightening CU by the French government regulatory reform after Mediator scandal. We then discussed what Japanese version CU is expected to be from this review. We think the following are important: 1) not to emphasize a patient's self-responsibility too much; 2) to deal with adverse events appropriately; 3) to consider patient's paying ability. Learning from the appropriate concept of CU and overseas experience, these problems are likely to be solved. We hope that this paper will contribute to establish a Japanese version of CU.

## KEY WORDS

Compassionate use, Unapproved drugs, Access to drug, Drug regulation, Drug import

## はじめに

欧米で制度化されているコンパッションネート使用制度 (compassionate use: CU) の日本への導入の議論が盛んになってきた。CUは基本的に「命を脅かす疾患などの患者に例外的に未承認薬へのアクセスを可能とする公的制度」である。

われわれは、2010年2月に本誌に「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—」のレビュー<sup>1)</sup>を发表し、2011年6月に一般読者を対象とした書籍として『日本で承認されていない薬を安全に使う—コンパッションネート使用制度』<sup>2)</sup>を執筆した。

CUの日本への導入に関して、2010年代以降の動きでは、厚生労働省の2010年4月の「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」最終提言<sup>3)</sup>におけるCU制度構築の提言がなされた。これを受け、2011年3～12月の「厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会」で議論されたが、さらに丁寧な議論が必要とされた<sup>4)</sup>。

海外で形成されたCUの日本での概念理解には若干の混乱がみられる。一つは、従来からの制度として存在し、CUではないものが同時に議論されることがある。二つには、未承認薬の使用についての新たな動きが同時に議論されることがある。これらのため、議論が拡散しやすい。

本稿では、日本の環境に合った日本版CUが早期に実現されることを願って、公表された文献や資料をシステムティックにレビューし、なにがCUか、そしてなにがCUではないのかを軸として整理する。

第1に、なにがCUかについて述べる。ここでは、コンパッションネート (compassionate) の言葉が意味するものとの関係を含め、CUについて明確にする。

第2に、なにがCUではないのかについて二つの例を述べる。一つは従来からの制度でCUと紛らわしいがCUでないものとして、適応外使用へのアクセスとEAP(拡大アクセスプログラム)である。いま一つは比較的新たな課題として注目が高まってきたがCUではないものとして、社会的危機における未承認薬の緊急使用と先進医療での未承認薬使用である。これらと併せて、CUではないものに

関係して、“compassionate”の用語の最近の使用にみられる広がりについても述べる。

第3に、CUに近い位置で関連する制度・事項として、欧米・韓国などの治療IND制度とルール・オブ・レスキュー(救助原則)について述べる。

第4に、世界でのCUの最近(2012年)の動向として、英国とフランスでの新たな動きについて紹介する。

第5に、喫緊の課題である日本版CUに望まれることについて述べる。

## I なにがCUか?

### 1. コンパッションネートとは

世界的に定評のある英語辞書である“The Oxford English Dictionary(OED), Second edition”(1989)は、形容詞の“compassionate”について、obsolete(廃語)となっているものを除けば、1)Affected with, characterized by, or expressing compassion; pitiful, sympathetic. 2)Granted out of compassion, without legal or other obligation; of or pertaining to allowances, leave, etc., so granted. の2つの意味をあげている。また日本での英和辞典の定本である『研究社新英和大辞典 第6版』(2002)は、同じく廃語となっているものを除けば、1)哀れみ深い、情け深い、同情ある、2)(主に英国用法で)＜手当・休暇など＞(個人的不幸の理由で)情状を考慮して与えられる、普通法規上ではできない、特別の、の2つの意味をあげ、2)の用法例として a compassionate allowance 特別手当, 救助金, 遺族扶助料/compassionate leave 特別休暇, 恩情休暇, をあげている。このようにCUの名称は、この制度のもつ倫理的・例外的な本質をあらわしている。

### 2. CUの概念 (表1)

医薬品の開発は製品として販売されるまでに長い日時がかかる。CUは基本的に命を脅かす疾患などの患者で販売を待てない患者に、有効性・安全性の期待される有望な新薬への公的なアクセスを可能とする制度である。CUを構成する要素としては、公の制度(根拠となる法律が存在する)、未承認薬を治療目的に使用、倫理的・人道的な見地から一定の

表1 CUを構成する要素

1. 公の制度 (根拠となる法律が存在する)
2. 未承認薬を治療目的に使用
3. 倫理的見地から一定のルールのもとに例外的に使用
4. 重篤または命を脅かす疾患の患者が対象
5. 臨床試験に参加できない患者が対象
6. 既承認の代替薬がない患者が対象
7. 公の制度と関係するが患者の自己負担に一定の配慮

CUは、「患者のアクセス保証」「安全確保」「臨床試験の進行を妨げない」の相反する3要素の過不足のないバランスが決定的に重要な制度

ルールのもとで例外的に使用、重篤または命を脅かす疾患の患者が対象、臨床試験に参加できない患者が対象、既承認の代替薬がない患者が対象、などがあり、これにCUのもつ性格から公の制度と関係するが患者の自己負担に一定の配慮がされる、を加えることができよう。

CUでは、患者の未承認薬へのアクセスが、その後の安全性・有効性を確認し販売承認するのに必要な臨床試験の実施を妨げない配慮が必要となる。すなわちCUは、「患者のアクセス保証」「安全確保」「臨床試験の進行を妨げない」の相反する3要素の過不足のないバランスが決定的に重要な制度である。

なお、EU(European Union, 欧州連合)は規則、指令、決定、勧告というEUの法体系のなかでも上位にある規則(Regulation EC726/2004)でCUの名称を用いているが、米国FDAは公式用語としてはCUを用いていない。FDAのRobert Templeはcompassionを「他者を援助する意図」とし、すべての医薬品の研究活動はこの要素をもっているとも述べているが、未承認薬のcompassionate useは「治療使用」(treatment use)と言い換えうるとしている<sup>5)</sup>。FDAは行政用語として「研究用新薬の治療使用」(treatment use of an investigational new drug)、「未承認の治療・診断への拡大アクセス」(expanded access to unapproved therapies and diagnostics)、「拡大アクセス」(expanded access)などを用い、世間で用いられるcompassionate useと同じと説明している<sup>6)</sup>。

## II なにがCUではないのか?

### 1. 従来からの制度でCUと紛らわしいがCUでないもの

#### (1) 日本での承認医薬品の適応外使用

CUと同様の重篤な病態にある患者に対し、既存医薬品の適応外使用が行われる場合(off label use: OLU)があるが、医薬品自体はすでに販売承認されておりCUではない。CUは医師などにも手許に医薬品そのものがない場合である。

#### (2) 「拡大アクセスプログラム」(expanded access program: EAP)

製薬企業が開発中の医薬品を独自の判断で臨床試験以外の患者に供給するもので、公的制度であるCUとは異なる<sup>7)</sup>。CUは「患者のアクセス保証」「安全確保」「臨床試験の進行を妨げない」の相反する3要素の過不足のないバランスが要となる制度であり、それができるのは国(厚生労働省)しかなく、CUが国の制度である意義はそこにある。

EAPは、製薬企業が「コンパッションネートユース・プログラム」と呼ぶ場合もあるので紛らわしい。また、米国は行政用語としては「コンパッションネートユース」を使用せず、米国における公的制度を合衆国法典(U.S. Code)、食品医薬品化粧品法(FD&C Act)で「未承認の治療・診断への拡大アクセス」ないし「拡大アクセス」と呼んでいるのも紛らわしく、注意が必要である。

### 2. 比較的新たな動きでCUではないもの

#### (1) 社会的危機における未承認薬の緊急使用

原子力発電所災害やパンデミック(世界的流行病)に対応した未承認薬使用が該当する。個別の患者に対する未承認薬の緊急使用はCUの範疇であるが、社会的危機における未承認薬の緊急使用はCUとは別個の未承認薬使用問題として扱われる。

日本においては、社会的危機における未承認薬の緊急使用などの規制スキームが整備されていないが、緊急時に対応する法律の規定として薬事法の「特例承認」がある。薬事法14条3は「特例承認」として、国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病の、まん延その他の健康被害の拡大を防止するために必要な医薬品または医療機器

であり、その使用以外に適当な方法がなく、かつその用途に関し、外国で販売、授与などが認められているものには特別の承認を与えることができるとしている。2010年1月にこの「特例承認」の規定が新型インフルエンザ輸入ワクチンにはじめて適用された。

EUにおいては、指令2001/83/ECで、加盟国は、害を与えうる病原性作用物質、毒素、化学薬品、核照射などの、疑いのあるないしは確実な広がりに対応して未承認薬の配布を暫時的に承認することができると定めている<sup>8)</sup>。

米国では、FDAが炭疽菌事件を契機に2002年に「アニマルルール」<sup>9)</sup>を定め、ヒトでの臨床試験が倫理的でなく実施できない場合に動物試験結果で販売承認できるようにしている。このルールでは、

- 1) CBRN物質の毒性ないしはそれらを軽減・予防する物質に関する病理学生理学的メカニズムが合理的によく理解される、
- 2) これらの効果がヒトでの反応を予測する1つの動物種で十分に証明されないならば、1つ以上の動物種で証明される、
- 3) 動物試験でのエンドポイントが、ヒトでの期待する効果、通常は生存の延長または発病率の予防に明確に関連がある、
- 4) 動物とヒトにおける薬物力学的・薬物動態学的あるいは他の信頼できるデータ・情報がヒトでの効果がある投与量の選択を可能にする場合には、ヒトでの有効性を表すデータとして信頼できる、

としている。

FDAは、このアニマルルールにより、2003年に神経ガス治療剤ピリドスチグミン、2006年にシアンイド中毒治療剤ヒドロキシコバラミン、2012年に肺ペスト治療剤のシプロフロキサシンとレボフロキサシンを承認した。

また米国では、2004年より緊急使用承認 (Emergency use authorization: EUA) の規定がある<sup>10)</sup>。化学的 (chemical)、生物学的 (biological)、放射線学的 (radiological)、核物質 (nuclear) の毒性物質を、その頭文字をとってCBRN物質と総称する。米国の市民や軍隊を攻撃するのに用いられるCBRN物質に対する公衆衛生保護の強化のために、2004年

のProject BioShield Actによって連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: FD&C Act) が修正されたものである。緊急事態の宣言のもとで未承認の医薬品・医療機器、または承認されている医薬品・医療機器の未承認の用法を緊急に承認する。

EUAは既存の代替製品がないときに、CBRN物質によって引き起こされた重篤あるいは命を脅かす疾患・状態を診断・治療・予防する医学的対策としてとられる。このEUAにより、2008年に郵便関係者に対するドキシサイクリンハイクレート錠の緊急用キットが緊急承認された。2009年のH1N1インフルエンザパンデミックの際は未承認の抗ウイルス剤 (ノイラミダーゼ阻害剤) ペラミビルの静脈注射用製剤が緊急承認された。

日本でのCBRN物質に対する緊急時の規制スキーム整備が遅れていることについては、2011年3月の東日本大震災と福島第一原子力発電所災害のあと、長崎大学のShimazawaとIkedaが、同年8月*Lancet*に寄稿し<sup>11)</sup>、事故後急性放射症候群の未承認薬の輸入を試みた際にあらためて認識したことであるが、日本には未承認薬の緊急輸入を規制するスキームがないとして、

- 1) コンパッショネートユースの欠如、
- 2) 米国のようなアニマルルールの欠如、
- 3) CBRN物質によって引き起こされた緊急時に用いられる医薬品の安全性・有効性の確立のためにヒトでのデータを集積するガイドラインの欠如、
- 4) 緊急時におけるGood Clinical Practice (GCP) が考慮されていないこと、

をあげている。そして、CBRNによる緊急事態は容易に国境を越えるので、コンパッショネートユース、アニマルルール、緊急事態時のGCPを含む包括的規制の国際調和が、CBRN物質に対する医薬品の効率的な開発に不可欠であると指摘している。

## (2) 先端医療での未承認薬使用

幹細胞などのmedicinal productを用いる先端医療が世界的に注目されている。これらの安全を担保する仕組みの構築などが喫緊の課題となっているが、CUとは別個の未承認薬使用問題として扱われる。日本でも2012年7月に厚生労働省の医療イノベー

ション推進本部が再生医療実用化のルール作りを呼び掛けている<sup>12)</sup>。現状では、医療行為などにおいて、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(大臣告示)などが示されているが、法令上特段の規制がなく、安全性の担保などについては医療機関や医師の裁量に委ねられている。事業者が再生医療を製品として市場に流通させる場合は、薬事法の規制を受けるが、薬事法は必ずしも再生医療製品の特性を踏まえた仕組みになっていない。これらからとりわけ安全性を担保する仕組みの検討が必要とされている。

### 3 “Compassionate” の言葉の使用にみられる広がり

CUではないものに関係するが、“compassionate”の用語の最近の使用にみられる広がりについて述べる。

先に記したように、“compassionate”は、「情け深い」「同情ある」「情状を考慮して例外的に与えられる」などがOEDや研究社英和大辞典などに記載されている本来の意味である。しかし、言葉は生きものともいわれ、最近の医学雑誌では、先にあげた用法から派生し、思いやり、情状などからはかなり離れて、「例外的な」「特別な」などの広い意味でも用いられており、それらがcompassionate useの表現をとる場合もみられるものの、CUとは別個である。2012年前半の論文では以下の2つが注目される。

*The American Journal of Gastroenterology*(2012)に、「反復性Clostridium difficile(偽膜性大腸炎)感染に対する糞便微生物相の移植のための標準化した凍結プレバレーション」の論文が掲載された。これに関連する同号に掲載された論説のタイトルは「根拠に基づく医療の実践におけるcompassionの役割」である<sup>13)</sup>。論説ではランダム化比較試験(RCT)との対比でcompassionate use studiesの言葉が用いられている。この治療分野ではRCTに含まれる典型的な標準治療では失敗率が高く、それらでうまくいかず絶望した患者への残された選択肢として92%という反応率が得られている「強いcompassionate use プロトコル」の意義を評価している。この“compassionate”は患者に対する例外的、倫理的な供給の意味を残しながらも、compassionate use

studiesという概括的な用法となっている。

*Lancet*(2012)には、英国の大学病院の著者たちによる「臨床試験に進む際の前臨床データにおけるcompassionate case ATMPの使用」が掲載されている<sup>14)</sup>。Advanced therapy medicinal product(ATMP)は幹細胞などのmedicinal productを用いる先端医療である。種差のため動物試験データの有用性が低いため、著者たちは臨床試験に進むのに必要な前臨床試験へのアプローチにはパラダイムシフトが必要でないかと述べ、first-in-human compassionate studiesのルール確立を呼びかけている。あわせてこれまでと同様、規制庁への報告システムを通じての医薬品監視が重要としている。ここではcompassionateは患者の情状への配慮といった意味とはほぼ離れた使い方である。

## III CUに近い位置で関連する制度・事項

### 1. 研究用新薬の治療使用 (Treatment IND)

欧米の研究用新薬 (investigational new drug: IND) 制度とともにある制度である。INDは患者保護、効率的な医薬品開発の面から有用な制度であり、アジアでは韓国が2002年にIND制度とともに治療IND制度 (Treatment IND) を導入している。IND、治療INDではデータ・書類を整えて規制庁に申請し、一定期間 (30日間) 経っても規制庁から照会がなければ、人への使用が可能となる。

命を脅かす疾患などの患者に例外的に未承認薬へのアクセスを可能とする公的制度であるCUは、患者保護の観点から治療IND制度の形をとるのが望ましい。また、患者サイドからは対象となる未承認薬が国内で開発中でなければ輸入薬となるのは自然なことである。そこでCUは輸入薬も対象となる制度となることが望ましい。治療IND制度では輸入薬も入手経路を整備すればCUにスムーズに組み入れることができる。

日本でも、IND制度の導入は別の検討会で治験薬以外の研究用新薬に対する規制を治験薬に対する規制と統合する課題と合わせて検討されている。しかし、これがなかなか実現しないのには、厚生労働省や医薬品医療機器総合機構 (PMDA) での人的資源面の問題がある。ちなみに米国FDAは、これまで

販売承認審査にかかる時間よりも多くの時間をIND審査にかけている<sup>15)</sup>。このことから、まずIND制度を日本型CUでの未承認薬使用(治療IND)に限定して試行導入するのが実際的でないかと考える。

## 2. ルール・オブ・レスキュー(救助原則)

オーストラリアのCUとして、輸入薬または開発中の未承認薬を個々の指名患者にケースバイケースで供給する特別アクセススキーム(Special Access Scheme: SAS)がある。それは国外では承認されている医薬品の輸入または開発中の未承認薬をケースバイケースで個々の患者に供給するスキームで、命を脅かされている患者には規制庁の事前承認なしに病院や医師が投与を開始できる特徴がある<sup>2)</sup>。

ここではさらにCUに近い位置に関連する制度・事項として、オーストラリア薬剤給付制度(Pharmaceutical Benefit Scheme: PBS)におけるルール・オブ・レスキュー(rule of rescue: 救助原則)について紹介する。

日本では医薬品として販売承認されるとその大部分が保険償還されるシステムが続いているが、海外では医薬品としての販売承認と保険償還とを分けて2段階の審査を経る制度とする国も多い。オーストラリアはそれらのなかでも、1993年に保健償還の申請に経済的評価を求めた先導的な国であり、品質・安全性・有効性に基づく医薬品の販売承認は医療用物品管理局(Therapeutic Goods Administration: TGA)が行い、さらに、おもに費用対効果の評価に基づく保険償還リストへの掲載を、TGAの上位官庁でもある保健省(Department of Health and Aging)がPBSのスキームのもとに行っている<sup>16~18)</sup>。

PBSの保険償還リストへの新薬や既存薬での新たな適応の掲載は、医薬品給付諮問委員会(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: PBAC)が、おもに費用対効果の評価に基づいて推奨するが、ルール・オブ・レスキューはその際に、PBACが考慮する必要がある他の関連事項の一つとしてあげられている<sup>19)</sup>。

このルール・オブ・レスキューが行政により採用されたのは、オーストラリアPBSにおいてであるが、生命倫理学分野ではよく知られた考え方である。Albert R Jonsenが1986年に初めて用いた言葉で、

死に瀕した人々を救助する際には、不特定または匿名の人々よりも特定の人々を救助しようとする人間の性癖を指して用いられた。現在では発展して多くの意味に用いられているが、医療経済評価では救命に関する治療はたとえ費用対効果が優れていなくとも優先されるべき、とする考え方を示す。費用対効果の評価でもおもに用いられる質調整生存年(quality-adjusted life year: QALY)は、個々人の効用を総和して最大化をめざす考え方で、個々人の健康状況は配慮していないなどで、ルール・オブ・レスキューはQALYの欠点を補完する考え方のひとつとして注目されている<sup>20,21)</sup>。

オーストラリアPBSでは、例外的な環境のもとで適用される以下の4つのファクターがいずれも満たされる場合は、ルール・オブ・レスキューとして、優先的にリスト掲載がなされる<sup>19)</sup>。

- 1) 制限の基準に合致する特異的な医学的条件の環境下で、患者を治療する代替薬がオーストラリアに存在しない。これは薬理学的介入の手段がほかにないことを意味する。
- 2) 求められる制限によって定義される医学的条件が重篤で、進行性で、未熟な死をもたらすことが予測される。条件が重篤なほど、死亡するかもしれない条件をもった患者の年齢が若いほど、また死に直面しているほど、PBACがルール・オブ・レスキューを考慮する影響力が大きい。
- 3) 求められる制限によって定義される医学的条件は、非常に少数の患者に対して適用される。再び、患者が少ないほど、PBACがルール・オブ・レスキューを考慮する影響力が大きい。しかし、PBACは同時にPBSがコミュニティを基盤としたスキームであり、個人的な環境に配慮できないことにも心を配らねばならない。
- 4) 提案された医薬品がおかれた医学的条件からの救出に十分な重要な臨床的改善をもたらす。救出が大きいほど、PBACがルール・オブ・レスキューを考慮する影響力が大きい。

輸入薬または開発中の未承認薬を、個々の指名患者にケースバイケースで供給する特別アクセススキーム(SAS)は、医薬品の販売承認を担当する

TGAが定めたスキームであった。そこではSASの対象薬はPBSとは無関係で、国の助成も考えられていない。オーストラリア政府は、費用対効果評価に基づくPBSにおけるルール・オブ・レスキューにおいて、別のやり方で命を脅かすなどの疾患で代替薬のない患者に対する配慮を示しているともいえる。

#### IV 最近(2012年)のCUをめぐる世界の動向

最近の海外でのCUをめぐる目立った動きとしては、英国の医薬品早期アクセススキーム導入の提案と、フランスの薬事制度の全面的な見直しのなかでのCUの厳格化・適正化がある。

##### 1. 英国は医薬品早期アクセススキーム導入提案についてコンサルテーションを実施

英国医薬品規制庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) は2012年7月13日、英国におけるある種の新薬に承認前にアクセスできる新たなスキームについて提案、コンサルテーション (日米のパブリックコメントに相当) を2012年10月5日まで実施中である<sup>22)</sup>。そこで提案されているスキームは、MHRAが製薬企業、国民医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)、国民医療サービス (National Health Service: NHS)、国民がん臨床部長 (National Clinical Director for Cancer) を含む保健省 (Department of Health) と2007年以来協議してきたものがこのほどまとまったものである。

提案されている早期アクセススキームは、日本で医薬品等制度改正検討部会が描いてきた日本版CUと、開発段階が進んだものを対象としている点などに共通点がある。そのほか早期アクセススキームは以下の特徴をもつ。

- 1) MHRAは、命を脅かす慢性または重度に消耗性の状況を治療、診断、予防する、他に適切な治療選択肢のない有望な新薬について科学的な意見を提供する。
- 2) 科学的な意見は、企業によってMHRAに提出された情報に基づき医薬品のベネフィットと

リスクを記載する。

- 3) 意見は医師などや患者が治療決定をするのを援助するために、MHRAのwebsiteで閲覧できるようにする。
- 4) NHSの購入者はそのような治療に資金を提供するか決定することができる。

今回提案されたスキームは、これまでのスキームが通常限られた地域でのものであり (locally based)、特別な (ad-hoc) 性格のものであったのに対し、全国的なもので地域差を減じるものである。

このスキームで早期アクセスが可能となる新薬は、これまで要望が満たされていない領域で有意な進歩を示す新薬に限定され、MHRAは年に1つあるいは2つの新薬が適格となると期待している。開発段階は、とりわけベネフィット・リスク・バランスが明確にポジティブな有望な医薬品への広いアクセスを可能とするために、はじめに第Ⅲ相試験が終わり、販売承認を待つ期間の医薬品に焦点が当てられる。このことは、臨床試験が英国で実施されていてその被験者の募集に困難をきたすことを避ける意味合いがある。また、得られた情報が例外的に良いものである場合に、より早い開発段階のものについてレビュー (たとえば第Ⅱ相データについての検討) を行う可能性について除外するものではない。

新しい早期アクセス候補品の審査は、独立した専門家諮問グループでの審査を含めMHRAが行う。審査期間は30~75日間である。審査費は29,000ポンド (2012年8月時点での為替レートは1ポンド125円で約360万円) である。患者保護のために副作用モニタリングは必須である。医薬品の価格は全国同一であり、製薬企業は販売承認後の患者との取り決めがどうなるかあらかじめ明確に示しておかねばならない。

##### 2. フランスはCUを厳格化

フランスでは、スペイン、イタリア、米国などでは何年も前に市場撤去された糖尿病治療剤 (食欲抑制の適応外使用が広範にされていた) メディアトール (一般名ペンフルオレックス) が長く販売され、心臓弁膜症の被害を拡大した事件で、薬事行政の大規模な見直しがされ、2012年1月に医薬品規制改革法が確定した。医薬品規制庁も従来のAfssaps

(Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) と意味はあまり変わっていないが ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé: フランス医薬品・保健製品安全庁) と名称を変えて再出発した。その財政基盤は、従来は企業から直接納入される基金に依存していたが、国民健康保険組織を通じるものとなった。そのほか、医薬品の適応外使用を許すルールを厳しくする、処方せん薬の販売促進を強く規制する、などの改革がなされた。その一環としてフランスの CU である暫定的使用承認 (Temporary Authorization for Use: ATU) についても、運用の厳格化がはかられた<sup>23~25)</sup>。

従来の ATU の問題点として、販売承認申請を前提とせず漫然と続けられ、臨床試験の実施や販売承認に遅れを生じさせていた。指名患者タイプでは年間 25,000 件 (2010 年) と数が多すぎ、副作用モニタリングなどデータ収集も不十分であった。この改善のために、安全性・有効性が強く推定される場合のみ ATU が承認され、期間も限定されたものとなった。外国で販売承認されている場合には、フランス国内での承認申請が前提とされた。指名患者タイプにおいても治療使用のプロトコールがルールとなり、患者のフォローアップとデータ収集が義務づけられた。

## V. 日本版 CU に望まれること

以上、なにが CU でなにが CU でないのかを整理し、CU に近い位置で関連する制度・事項や最近の CU をめぐる世界の動向についても踏まえたところで、日本版 CU について述べたい。

CU はこれまで日本になかった制度であり、将来の課題はあるものの、日本版 CU の創設にあたっては、わかりやすく出発しやすい形とするのが肝要と考える。

日本版 CU は、致死的な疾患や日常生活に著しい支障がある疾患で、代替治療がないなど医療上の必要性が高い医薬品・医療機器について、治験に参加できない患者でもアクセスできる制度として構想されている。

厚生労働省の医薬品等制度改正検討部会 (2011.3-12) で十分詰められなかった事項に、

1) 健康被害などの責任問題と救済問題, 2) 有害事象の取り扱い, 3) 患者負担の問題, 4) 臨床試験への影響, などがある。しかし、これは検討部会の議題が多すぎたり、短時間の議論で詰めるために必要な準備がされていないなど、運営面の問題で積み残しとなった面が否めないように思われる。

これらの課題は、CU の概念と欧米など海外での対処の経験に基づき十分解決可能と考える。上記の積み残したとされる事項について言及する。

### 1. 健康被害などの責任問題と救済問題

検討部会では、責任問題で患者の自己責任を過度に強調する動きもみられた。CU は安全性・有効性の確認が済んでいない未承認薬を対象とするだけに、十分なインフォームド・コンセントが行われることを前提に、患者の自己責任の比重が小さくないのは否定できないことではある。同時に CU は、国 (厚生労働省)、製薬企業、医療機関などがそれぞれ応分のリスクや負担を受け入れ、患者のために最善を尽くし協力しあう制度であることを忘れてはならない。

健康被害の救済問題については、日本のエイズ治療薬研究班で未承認薬が用いられた際に、研究班活動による賠償事故についても適用されることが明記された損害賠償保険が活用された。スイスやスペインの CU では損害賠償保険への加入が義務づけられている。日本版 CU においても損害賠償保険への加入が実際的と考える。

### 2. 有害事象の取り扱い

製薬企業から、治験外の条件が悪く、副作用を起こしやすい患者に使用されて生じた有害事象が、本来の販売承認を阻害しないかとの懸念が示されている。治験時の有害事象と CU での有害事象が区別され取り扱われるのは当然であり、米国 FDA が強調しているように製薬企業がこのことで罰を受けることはない。同時に重大な有害事象についてはすみやかな伝達をはじめ、慎重かつ適切な取り扱いが必要なこともいうまでもない。

### 3. 患者負担の問題

患者負担の問題は、厚生労働省の検討部会でその

重要性を指摘されながら詰められていない代表的な事項である。検討部会のとりまとめは、「なお、薬剤、それに伴う手技等の患者負担については過度にならないように配慮する必要があるとの意見があった。アクセス制度における未承認薬については、原則企業からの無償提供ではなく患者負担であるべきとの意見があったが、一方で、すべてを患者が負担することは困難との意見があった」と記載している。

検討部会の終了後、日本経済新聞がアクセス制度創設について記事にし、薬剤費については厚生労働省が保険外併用療養の対象とする検討を開始したと報道した<sup>26)</sup>。しかし、ロイター通信は、これについて厚生労働省に取材したが確証は得られなかったとし、日本では未承認薬での治療については、通常患者が費用負担するとも記している<sup>27)</sup>。

患者負担の問題では、世界的にもCUでの薬剤費を有償のみに定めている国はない。企業が有償とする場合は、米国FDAと同様に規制庁が価格を直接費などに限定してチェックするとともに、治験薬と同様に保険外併用療法の対象とするのが適当と考える。

#### 4. 臨床試験への影響

CUが臨床試験を阻害しないかという課題については、検討部会で討議が不足しているようにもみえる。厚生労働省の検討部会が想定している日本版CUは、国内で第Ⅲ相治験を終了したり、第Ⅲ相試験が進行中のものを対象としているようである。この場合、最近英国MHRAが提案した医薬品早期アクセススキームでも述べられていたように、実際のところ、臨床試験阻害の懸念は問題とならない。

今後、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など、まれに第Ⅱ相の未承認薬をCUの対象として考慮する場合は、米国FDAが、用いられる未承認薬を企業が有償にする場合は、企業に価格の設定書とともに臨床試験の計画書を提出させ、臨床試験に影響しないことを確認しているやり方が手本となると考えている。

## おわりに

保健衛生の観点から、2007年7月、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」が日本にCUを導入するアクションをとるよう提言してから5年が経過するが、日本版CUはまだ実現していない。CUが海外で形成された概念であるだけに、その理解には若干の混乱がみられるため、CUの概念についてあらためて整理した。

日本では、患者や医師が「個人輸入」に頼らねばならない状況が続いている。個人輸入は安全管理上、制度と言えるものでは到底なく<sup>28)</sup>、偽造医薬品の問題もある。また、ドラッグラグが減じて「未承認薬」の問題は解決しない。

日本版CUの創設は喫緊の課題である。概念の整理と創設にあたっての要点を押さえ、日本版CUをわかりやすく出発しやすい形とすることを支持する本稿が、CUの一日も早い創設に役立つよう願っている。

## 文 献

- 1) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 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. 薬理と治療 2010; 38: 109-50.
- 2) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 日本で承認されていない薬を安全に使う: コンパッションネート使用制度. 日本評論社; 2011.
- 3) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/d1/s0428-8a.pdf> (accessed 25 August 2012)
- 4) 「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」p.11 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm-att/2r98520000020uz3.pdf> (accessed 25 August 2012)
- 5) Temple RJ. Availability of investigational drugs for compassionate use. 2001. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony/ucm115209.htm> (accessed 25 August 2012)
- 6) Flieger K. FDA finds new ways to speed treatments to patients. FDA Consumer October 1993: 15-8.
- 7) European Medicine Agency. Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union. 2010.
- 8) Directive 2001/ 83 / EC. Article 5, 2.
- 9) Animal rule summary. <http://www.fda.gov/downloads/EmergencyPreparedness/MedicalCountermeasures/UCM283166.pdf> (accessed 25 August 2012)
- 10) Emergency preparedness and response. Emergency use authorization. <http://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/ucm182568.htm> (accessed 25 August 2012)
- 11) Shimozawa R, Ikeda M. Development of drugs against chemical, biological, radiological, or nuclear agents. Lancet

- 2011; 378: 486.
- 12) 厚生労働省医療イノベーション推進本部(第3回)2012.7.6資料 再生医療の実用化のための仕組みについて(案). <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002epkk.html> (accessed 25 August 2012)
  - 13) McFarland LV. The role of compassion in the practice of evidence-based medicine. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 768-9.
  - 14) Lowdell MW, Birchall M, Thrasher AJ. Use of compassionate-case ATMP in preclinical data for clinical trial applications. *Lancet* 2012; 379: 2341.
  - 15) FDA spending less time on INDs, more on NDAs and BLAs. *The Pink Sheet*. 6 August 2012.
  - 16) 津谷喜一郎. Essential Medicine とオーストラリアにおける医薬品制度の現状. *臨床医薬* 2004; 20: 413-21.
  - 17) Hill S, Henry D, Stevens (津谷喜一郎, 菊田健太郎訳). 医薬品の選択におけるエビデンスの使用: オーストラリアの医薬品給付システム(PBS). 津谷喜一郎, 渡邊裕司編著. ケーススタディから学ぶ医療政策: エビデンスからポリシーメーカーへ. ライフサイエンス出版. 2007. p.10-22.
  - 18) 草間真紀子, 津谷喜一郎, 川上純一, 鈴木洋史. オーストラリアにおける薬剤選択と処方支援サービス: National Proscribing Service の活動. *新薬と臨床* 2006; 55: 1708-19.
  - 19) Department of Health and Ageing. PBAC Guidelines. Options to present additional relevant information. Guidance on the 'rule of rescue'. [http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-guidelines/b-part-2/Section\\_F](http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-guidelines/b-part-2/Section_F) (accessed 25 August 2012)
  - 20) McKie J, Richardson J. The rule of rescue. *Social Science & Medicine* 2003; 56: 2407-19.
  - 21) 齋藤信也, 児玉聡, 白岩健, 下妻晃二郎, 能登真一, 後藤玲子. 医療資源配分と QALY に関する倫理的側面からの考察. *薬剤疫学* 2012; 17: 47-53.
  - 22) MHRA. Consultation on a proposal to introduce an early access to medicines scheme in the UK. 13 July 2012. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-policy/documents/websiteresources/con173756.pdf> (accessed 25 August 2012)
  - 23) French reform piles the pressure on industry. *scrip.com*. 11 August 2011.
  - 24) France votes for more regulatory transparency, tighter safety monitoring and tougher promotion controls. *scrip.com*. 21 December 2011.
  - 25) ANSM. The compassionate use of medical products: the French ATU system. 27 March 2012. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ebc8e366f2fedd9cc6c32ccdc4e0faa9.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ebc8e366f2fedd9cc6c32ccdc4e0faa9.pdf) (accessed 25 August 2012)
  - 26) 重い病気に海外承認薬 医療費, 保険適用も. *日本経済新聞*. 13 March 2012.
  - 27) Japan may open \$ 96 billion drugs market further. *Reuters*, Tokyo. 13 March 2012.
  - 28) 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.