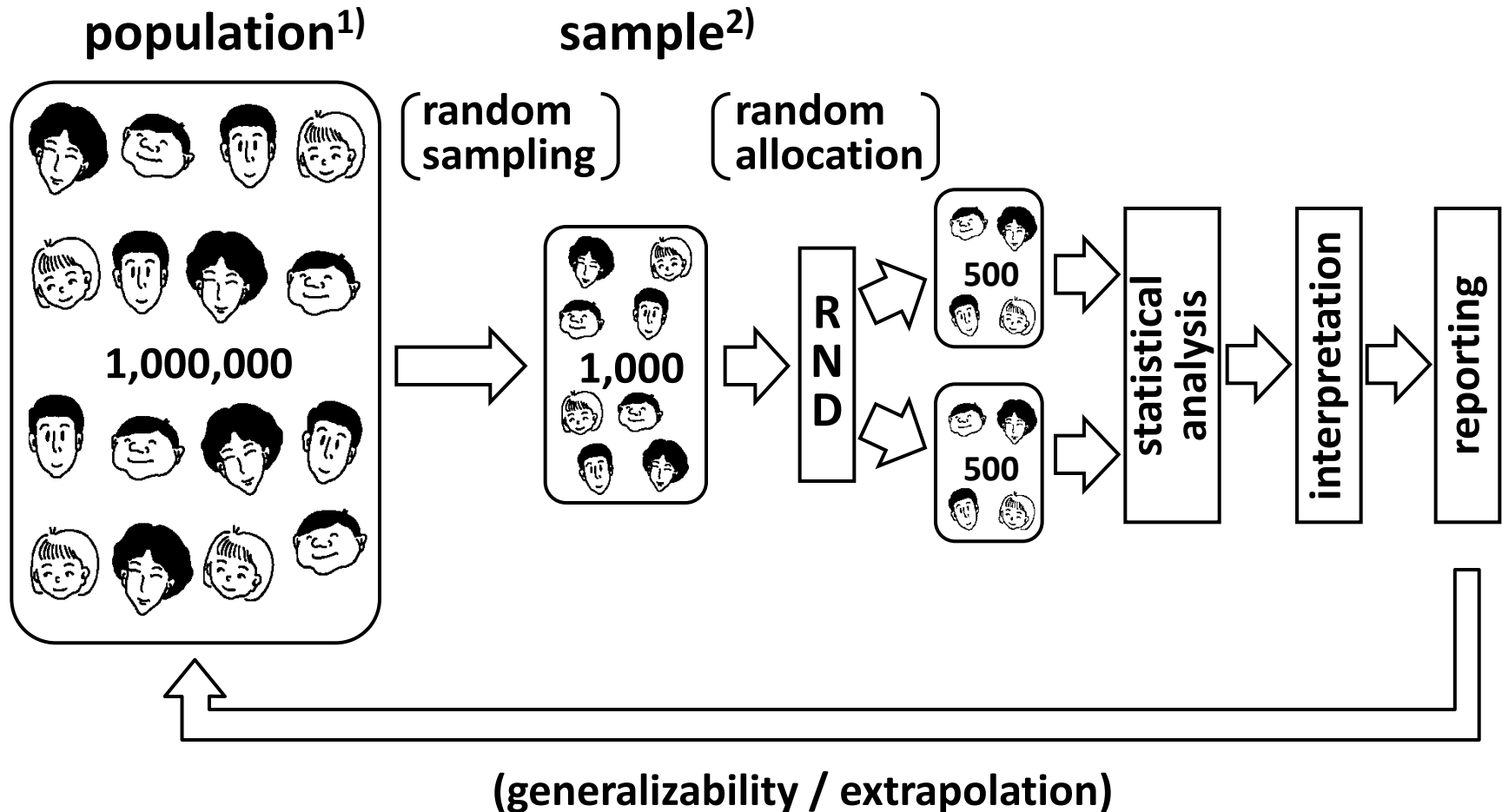


未承認薬のコンパッションネート使用とEAP

第15回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
2013.6.15(土) 東京

東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学
津谷喜一郎 寺岡章雄

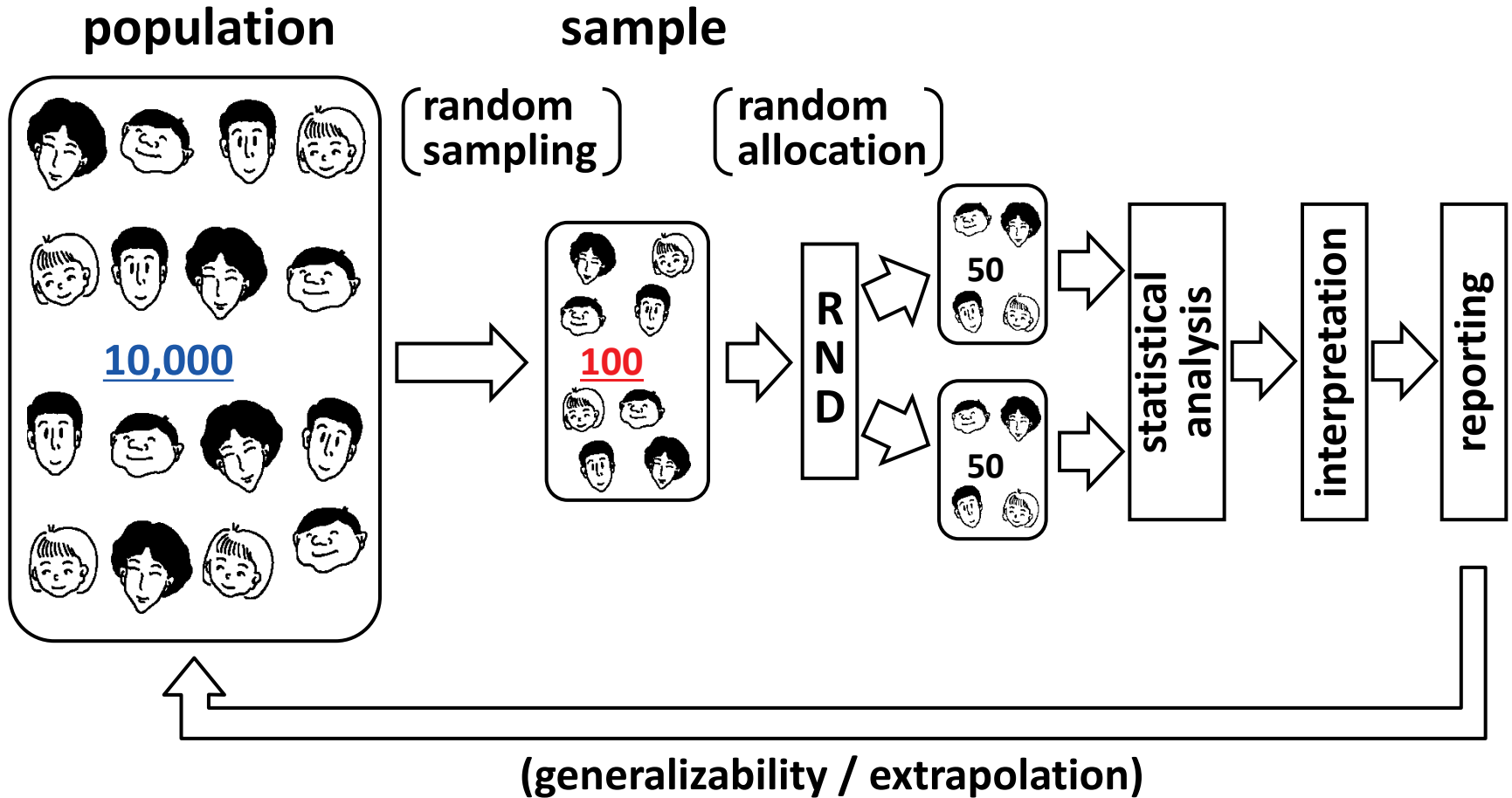
Randomized Controlled Trial (RCT)



1) population ⇒ future patient

2) sample ⇒ study subject ⇒ trial participant

Randomized Controlled Trial (RCT)

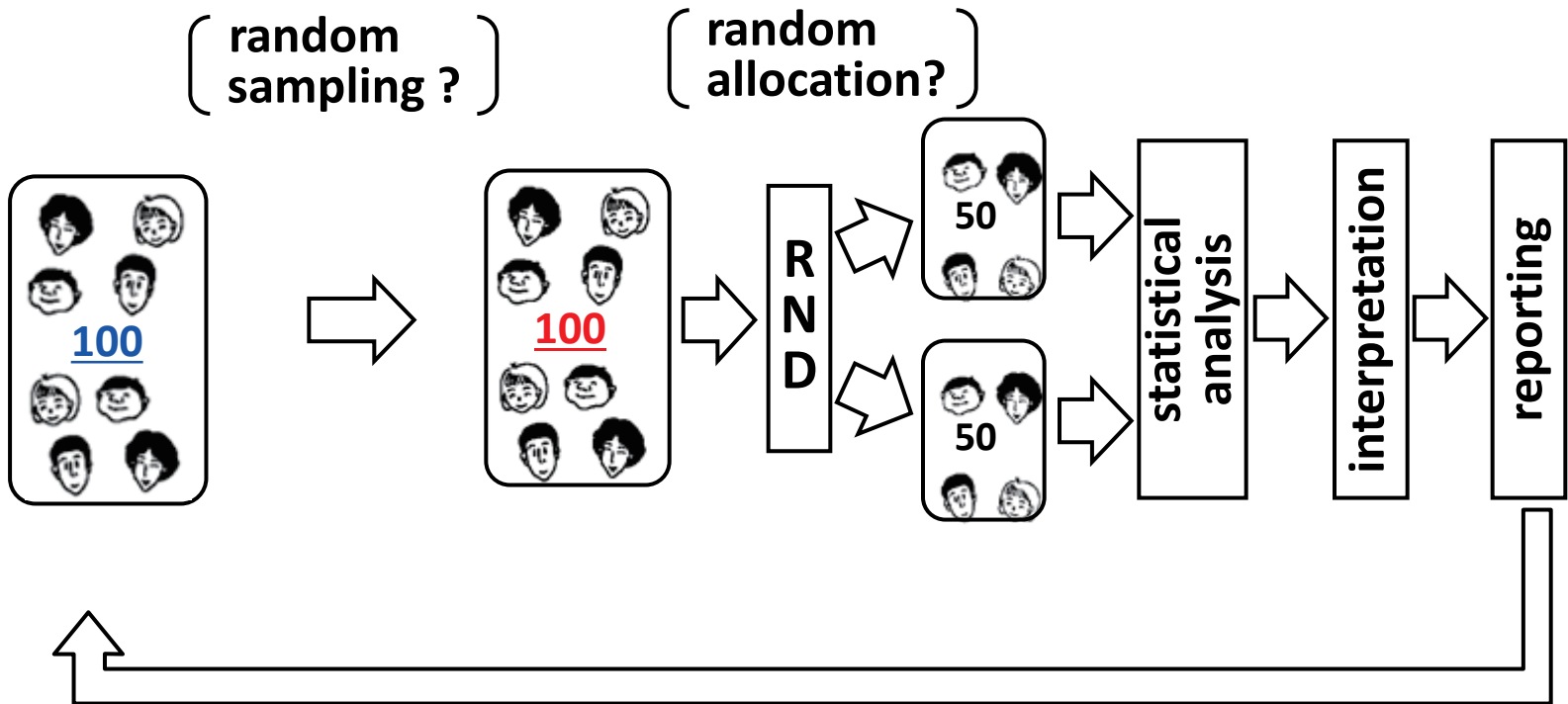


- 1) **population** ⇒ **future patient**
- 2) **sample** ⇒ **study subject** ⇒ **trial participant**

Randomized Controlled Trial (RCT) ?

population

sample



(generalizability / extrapolation)

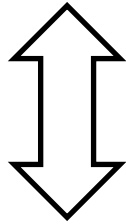
1) population \Rightarrow future patient

2) sample \Rightarrow study subject \Rightarrow trial participant

“future patient \approx current patient”

clinical trial

臨床試験



clinical practice

診療

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)

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(2): 109-50

Innovative therapyとは

Levine(1978)は、“intent-based model”にしたがえば「診療」となり、“approval-based model”にしたがえば「研究」となるものを“**innovative therapy**” (Table の C)と呼び、独自の扱いを求めた。後に、**innovative practice**、**non-validated practice** などとも称された。

この概念に基づいて2000年にヘルシンキ宣言第32項が付け加えられた。
この条項は現在も2008年版ヘルシンキ宣言第35項として明示されている。

Table Levineによる研究と診療の分類

| | | approval-based model | |
|---------------------------|-------------------------------|---|----------------|
| | | 研究 unapproved | 診療 approved |
| intent- based model | 研究 generalizable knowledge | A: 研究 (非治療的研究) | B: * |
| | 診療 personal care | C: innovative therapy (治療的研究) | D: 診療 |

*：金沢大学附属病院無断臨床試験訴訟での被告側の意見 (2003.2 判決)



Robert J. Levine (ロバート J. ルバイン)

イエール大学医学部内科学教授，薬理学レクチャラー。臨床試験と倫理に関するアメリカ政府や国連関係の各種委員会のメンバー，座長を歴任，“Ethics and Regulation of Clinical Research” (1st ed. 1981, 2nd ed. 1986.)他，著書，論文，多数。

座談会

医薬品開発のグローバル化時代における臨床試験の倫理

Robert J. Levine

(イエール大学)

津谷喜一郎

(東京医科歯科大学難治疾患研究所)

坂上 正道

(北里大学名誉教授・日本医師会参与)

光石 忠敬

(光石法律特許事務所)

川合 真一

(聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)

佐藤 恵子

(東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻)

掛江 直子

(早稲田大学人間総合研究センター)

ヘルシンキ宣言（ソウル修正，2008）

第35項の日本医師会訳では意味が分かりづらい

- ある患者の**治療**において、証明された**治療行為**が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない**治療行為**を実施することができる。
- ただし、それは医師がその**治療行為**で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。
- 可能であれば、その**治療行為**は、安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。
- すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

ヘルシンキ宣言(ソウル修正, 2008)

第35項の日本医師会訳ではtreatmentとinterventionが明確に区別されていないため、意味が分かりづらい

- ある患者の**治療(treatment)**において、証明された**治療行為(intervention)**が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない**治療行為(intervention)**を実施することができる。
- ただし、それは医師がその**治療行為(it)**で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。
- 可能であれば、その**治療行為(intervention)**は、安全性と有効性を評価するために計画された研究(research)の対象とされるべきである。
- すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

ヘルシンキ宣言(ソウル修正, 2008)

第35項で**治療(treatment)**と**介入(intervention)**を区別した訳

- ある患者の**治療(treatment)**において、証明された**介入(intervention)**が存在しないか、またはそれらが有効でなかった場合、患者または法律上の資格を有する代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めた後であれば、医師は、まだ証明されていない**介入(intervention)**を実施することができる。
- ただし、それは医師が**それ(it)**で生命を救う、健康を回復する、または苦痛を緩和する望みがあると判断した場合に限られる。
- 可能であれば、その**介入(intervention)**は、安全性と有効性を評価するために計画された**研究(research)**の対象とされるべきである。
- すべての例において、新しい情報は記録され、適切な場合には、一般に公開されるべきである。

未承認薬のコンパッションネート使用(CU)とは

- CUとは、
命を脅かす疾患などの患者に、例外的に未承認薬のアクセスを可能とする公的制度
- 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
- 対象: エイズ, がん, 希少疾患などに対する薬剤

Compassionateとは？

研究社. 英和大辞典第6版, 2002

- 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

2)の用法例として

compassionate allowance 特別手当, 救助金, 遺族扶助料

compassionate leave 特別休暇, 恩情休暇,

CU対象の属性

| | | 海外 | | |
|----|-----|-----|-----|----|
| | | 未着手 | 開発中 | 承認 |
| 日本 | 未着手 | A | B | C |
| | 開発中 | D | E | F |
| | 承認 | G | H | I |

- ・色のついた部分が CU の対象
- ・ただし日本版CUとして想定されているのはF
- ・G: 日本の local drug
- ・H: ゲフィチニブ(イレッサ®)のように日本が世界初承認の時期
- ・A: 世界的に見捨てられた疾患 (neglected disease) の薬

欧州・日本・米国における未承認薬へのアクセスプログラム

(ver. 1.0 臨床薬理 2013; 44(2): 149-51) ver. 2.0 2013.6.15

| 規 制 | | 欧 州 | 日 本 | 米 国 |
|------|---|---|--|--|
| 法的規制 | Clinical trial | Clinical trial Expanded Access Programme (EAP) | 治験 追加的治験 安全性確認試験 医師主導治験 臨床試験 | Clinical trial |
| | Compassionate Use / Expanded Access (CU/EA) | Nominative ----- Cohort | (-) | Expanded Access to investigational drugs through three general programs identified as: 1) Individual patients, including for emergency use ----- 2) Intermediate-size patient pop.(less than 100 patients) 3) Treatment IND or treatment protocols for large patient pop.(greater than 100 patients) |
| 当局内規 | | | 治験薬の継続提供・治験外提供 | |
| なし | | | 個人輸入 | |

1) 太線の枠内はGCP 遵守(compliance)が必要なもの

2) 日本での治験以外の臨床試験は「臨床研究に関する倫理指針」(2008)遵守(現在、改訂作業中)

欧州・日本・米国における未承認薬へのアクセスプログラム ver.1.0 津谷喜一郎, 磯部哲. 日本版コンパッションエート使用制度の創設を 目指して:序文. 臨床薬理 2013; 44(2): 149-51

150 特集/日本版コンパッションエート使用制度の創設をめざして

Table 欧州・日本・米国における未承認薬へのアクセスプログラム

| 規制 | | 欧州 | 日本 | 米国 |
|----------|---|--|--------------------------------|---|
| 法的 規制 | GCP | Clinical trial Expanded Access Programme (EAP) | 承認申請のための治験 追加的治験 安全性確認試験 | Clinical trial |
| | Compassionate Use / Expanded Access (CU/EA) | Nominative system ----- Cohort system | (-) | Expanded Access to investigational drugs through three general programs identified as : 1) Individual patients, including for emergency use ----- 2) Intermediate-size patient pop. (less than 100 patients) 3) Treatment IND or treatment protocols for large patient pop. (greater than 100 patients) |
| 当局 内規 | | | 治験薬の継続提供・ 治験外提供 | |
| なし | | | 個人輸入 | |

訂正. 臨床薬理 2013; 44(3): 109E

訂正

■本誌 44 巻 2 号に掲載の「日本臨床薬理学会学術総会特集/日本版コンパッションエート使用制度の創設を目指して 序文」
(p. 149-151) において、著者より訂正の通知がありましたので下記のとおり訂正いたします。 (編集室)

p. 150 Table 表中左上

(誤) GCP

(正) Clinical trial

p. 150 本文右段 上から 5 行目

(誤) GCP

(正) clinical trial として

海外におけるCU 米国

- エイズの大流行を受けて1987年に研究用薬の治療使用(Treatment IND)を法制化
- 「未承認薬の治療・診断への拡大アクセス」(Expanded Access)
- IND制度の適用, IRB審議, GCP準拠を求めている
- 国内開発薬の治療使用を基本とした制度で開発企業が未承認薬を提供(企業の承認が前提)
- 企業が未承認薬を有償にする場合はFDAの承認が必要
- FDAはその際臨床試験計画の提出を求め, 有償とすることが臨床試験実施を阻害しないことを確認

海外におけるCU 欧州

- EU法体系上位のRegulation (規則) において
“compassionate use” の名称でCUを規定
- 医薬品承認の中央化とは異なり, CUでは加盟各国に
CUの運営をゆだねる形で, 各国のCUはかなり多様
- 個別患者のCUは加盟27か国のすべてに存在
- 患者集団(コホート)のCUは10か国程度に存在
- 保険償還を含め、患者負担がないところが多い

日本における未承認薬の公的供給の経験

日本には公的なCUがまだ存在しないが、限られた領域では未承認薬の公的供給の経験がある

1. 1980 - 熱帯病治療薬 厚労省研究班が供給¹⁾
2. 1981-2005 ハンセン病治療薬 (歴史的事象)¹⁾
3. 1996 - エイズ治療薬 厚労省研究班が供給¹⁾
4. 2005- 追加的治験・安全性確認試験の形での供給²⁾
 - *追加的治験は長期投与試験(長期投与した場合の安全性評価のための試験)でカバーされないケースに対し限定的に実施
 - *安全性確認試験(承認後の使用実態を想定し前倒し)
5. 2008- 生活保護医療補助で供給
6. 2008- 保険外併用療養の「評価療養」で供給

1) 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ー今パッションネット使用制度. 日本評論社, 2011

2) 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. 2007.4.19

CU導入, 新たなアクセス制度創設をめぐる 日本でのこれまでの動き

2007.7 厚労省の「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」がCUの検討を求める提言

2007-2008 厚労省が英米独仏のCUの調査を医療経済研究機構に委託 未承認使用についての実態調査を実施

2010.4 厚労省の「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の構築を提言.

- 1) 患者の要望,
 - 2) 患者の安全確保,
 - 3) 臨床試験の実施を妨げない,
- の3つの過不足のないバランス保持が必要、と指摘.

これができるのは国のみ

2011.12 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会のとりまとめが, CUについて「さらに丁寧な議論が必要」とした

CUの本質とレギュレーション

CUの本質

- 研究段階にある未承認薬を治療目的に使用
- 臨床試験(clinical trial)と診療(clinical practice)の境界領域

CUのレギュレーション

- 各国のCU制度は、すみやかな副作用報告の必要性ではほぼ共通するものの、患者のセーフガード、症例記録、モニターの扱いでは差異がある
- 米国のCU(Expanded Access)は、IND制度の適用、IRB審議、GCP準拠を求めている
- 欧州などのCUは、比較的簡単な独自の規則を定め、先にあげた米国が求めているものはそのほとんどを求めていない
- 2013年5月の米国のガイダンス案はfull IRB審議を求めることが患者からのアクセスを阻害する可能性について述べ、他の倫理的観点からの選択肢の必要性について述べている

CUに特化した独自の制度がある意義

1. 未承認薬のアクセスに特化した制度があることは患者にとってわかりやすい。生死にもかかわることで、制度やその中で発信される情報がわかりやすいことは安心につながる。
2. 医薬品の開発は長い期間が必要である。承認を待てない代替薬のない患者が有望な新薬に例外的にアクセスできる制度は、医薬品にとって基本となる重要な制度。
3. CUの創設を通じて、
 - 1) 患者の未承認薬への例外的アクセス、
 - 2) 医薬品を承認する条件・時期、
 - 3) 市販後監視、—という継続して関連する3つの課題を整理し、一環した制度体系として機能せられる。

REVIEW

未承認薬のコンパッショネート使用

—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¹ 津谷喜一郎²

目次

| | | | |
|---|-----|---|-----|
| はじめに | 110 | | |
| I 米国における CU | | IV 日本における未承認薬の人道的アクセス | |
| 1. 「研究用」表示のもとで医師が支援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道的アクセス | 130 |
| 2. 文書規定がない中で FDA は IND 申請受審の形で治療 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道的アクセスの概観 | 134 |
| 5. FDA が未承認薬のアクセスを拡大 | 115 | | |
| 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 | V コンパッショネート使用の取扱いにおける観点に 関して | |
| 7. CU にいくつかの問題点 | 118 | 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 |
| 8. 米国における CU の小概 | 119 | 2. 未承認薬へのアクセスはどうあるべきか? | 140 |
| II 欧州 (EU) における CU | | 3. CU における利害関係はどのように扱われるべきか? | 144 |
| 1. EU 指令 (2001) を受け加盟国に CU | 121 | 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 |
| 2. 欧州各国における CU | 121 | | |
| 3. EU 全体としての CU の共通理念と方針 | 125 | VI CU 取扱いへの 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 | 146 |
| 4. EU における CU の小概 | 126 | | |
| III 韓国における CU | | おわりに | 147 |
| 1. オープンドラッグセンターの設立 | 127 | 文献と注記 | 148 |
| 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貢献 | 128 | | |
| 4. 韓国における CU の小概 | 129 | | |

¹ 京都大学大学院医学研究科健康情報学

² 京都大学大学院薬学系研究科医療政策学

Akio Terakawa Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health, Kichiro Tsubatai Department of Drug Policy and Management (DPM), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

著者連絡先: terakawa@caerol.ocn.ne.jp

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

Compassionate Use

寺岡章雄 + 津谷喜一郎 著
 Teraoka Akio Tsutani Kichiro

抗がん剤など未承認薬の使用が必要になった時、私的な「個人輸入」ではない、公的制度としての「コンパッションネート使用」(CU)制度が存在する。世界各国のCU制度の現状と、日本のCU制度創設へむけての提言。

©日本評論社

日本評論社, 2011

The Ethics of
Clinical Research:
 Beyond the Ethics of Clinical Care

臨床医学研究と生命倫理

田代志門

研究倫理とは何か

科学と医療が
 出会う場所で、
 今まさに求められている倫理とは？

生命科学の発展に伴って、
 倫理的問題が生じ、
 生命倫理の重要性が増している。

生命科学の発展に伴って、
 倫理的問題が生じ、
 生命倫理の重要性が増している。

勁草書房, 2011

ご清聴ありがとうございました