

REVIEW

# 日本の「ドラッグ・ロス」に「未承認薬のコンパッションネート使用」(CU)をつかう

—CU目標の具体化を目指した経緯と成果が薬事規制面での対応に有用—



Using “Compassionate Use of Unapproved Drugs” (CU) to deal with “Drug Loss” in Japan  
— The Process and Positive Results of Realizing the CU’s Landmark are Useful  
in Addressing Regulatory Issues —



寺岡章雄<sup>1)</sup> 津谷喜一郎<sup>1,2)</sup>

## ABSTRACTS

The “drug loss” issue has been attracting attention in Japan. The Ministry of Health, Labour and Welfare defines drug loss as “drug lag” refers to events that are approved in the United States and Europe but not in Japan, and “drug loss” refers to events in which development has not begun in Japan. There were noticeable delays in dealing with emerging fields such as biopharmaceuticals and gene therapy drugs. This has led to further discussion as a social issue. Measures to eliminate drug losses are being actively discussed in various collegial bodies. On the regulatory front, eliminating drug losses and providing rapid access to innovative new drugs is a central goal. Since 2004, we have been studying compassionate use (CU) of unapproved drugs. The goal of CU is to allow exceptional access to promising unapproved drugs for patients who cannot wait for approval due to life-threatening diseases. It is a public system that began in the United States and in Europe in the 1980s. There is a common denominator between the goal of CU and achieving rapid access to innovative drugs. Efforts to turn CU’s goal into reality have been ongoing globally and are yielding positive results. We believe that the lessons learned from these efforts will be useful for addressing the challenges of eliminating drug losses and realizing a system of rapid access to innovative new drugs. So far, CU has not been mentioned in the discussions of the collegial bodies. We hope that CU will be included in these discussions and that the experiences of CU will contribute meaningfully.

## KEY WORDS

Drug loss issue, Drug lag, Compassionate use of unapproved drug, Innovative drug access, Drug regulation

<sup>1)</sup> 公益財団法人生存科学研究所 <sup>2)</sup> 元・東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

Akio Teraoka and Kiichiro Tsutani: The Institute of Seizon and Life Sciences (ISLS)

Kiichiro Tsutani: formerly, Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

著者連絡先 : teraoka@carrot.ocn.ne.jp

## はじめに

「ドラッグ・ロス」(drug loss)の用語を昨2023年以降に見かける機会が増えた。2023年6月に厚生労働省は「ドラッグ・ロス」を「欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品が発生している事象のことを「ドラッグ・ラグ」(drug lag)といい、このうち、特に日本での開発に着手されていない事象をドラッグ・ロスという」と定義している<sup>1)</sup>。

これまで日本でも未承認薬へのアクセスに関してそれなりの対応がとられてきた。だが十分なものとは言えない。エイズ大流行を契機として1987年に米国で「研究用新薬の治療使用」が法制化された。2年後には1989年のEU指令(directive)が「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の医療専門家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、それぞれの国の法律に取り込むことができる」とした。その頃から始まる「未承認薬のコンパッションエート使用」の各国での経験をさらに収集して分析し、日本の薬事行政に取り込む作業が欠如していた。

この「ドラッグ・ロス」解消の議論が多くの有識者検討会(合議制会議体)などで並行して行われている。また2024年7月30日には当時の岸田文雄首相により、官邸の最重要政策として解消への数値目標と2028年度に向けての「工程表」が発表された。

本稿では薬事規制に関する事項を中心にその全体像を把握できるよう、以下の構成をとる。全体のキーワードはコンパッションエート使用(compassionate use: CU)である。第1章:これまでのドラッグ・ロスの議論とアクション、読者にとってはこのうち、(2)「革新的新薬への迅速なアクセス」実現が大きな目標、(3)「革新的新薬への迅速なアクセス」とCUの目標との間に共通項が存在、(4)CUの歴史的推移と成果からの学びが難問題解決に有用、——の3つの項目に留意いただきたい。第2章:CUのグローバルな歴史的推移からの学び、第3章:CUプログラムの各国における取り組みからの学び、第4章:日本でのドラッグ・ロス解消策の議論の特徴と必要な改善点。

なお、世界医師会のヘルシンキ宣言改訂版が

2024年10月のヘルシンキでの第75回通常総会において採択が予定されており、これまでの経緯からみてCUに関連する条項での進展が期待される。

ドラッグ・ロス問題の2024年7月末執筆時点での課題を、臨床試験、医薬品製造販売承認、保険償還など医薬品開発のあり方が関係する薬事規制面を重点に整理し、解決策を探る。

## 1. これまでのドラッグ・ロス解消の議論とアクション

### (1) 「ドラッグ・ロス」の議論の経緯

定義され現在用いられている「ドラッグ・ロス」に対応する状況について研究報告し、その解消の必要性を提起したのは日本製薬工業協会(製薬協)が1999年に設立したシンクタンク、医薬産業政策研究所である(2021)<sup>2)</sup>。国内未承認薬の増加傾向が2017年ごろから見られた。2020年12月末時点で国内未承認であった265品目について詳細に調査したところ、そのうち製薬企業により国内開発が行われていない品目数が56%にも上った。そして、バイオ医薬品、遺伝子治療医薬品など新興分野での対応の遅れが目立っていた。

「ドラッグ・ロス」の用語が初めて用いられるようになったのは一昨年2022年頃からで、米国研究製薬工業協会(Pharmaceutical Research and Manufacturer of America: PhRMA)<sup>3)</sup>と、欧州製薬団体連合会日本(European Federation of Pharmaceutical Industries and Association: EFPIA Japan)<sup>4)</sup>の2団体が中央社会保険医療協議会(中医協)薬価専門部会で用いた文書がある。ドラッグ・ラグは遅延があっても一定の解決が期待されるのに対し、ドラッグ・ロスは日本で承認をめざした開発そのものが着手されおらず、「待っていても来ない薬」であり、その増加は患者の革新的新薬へのアクセスに深刻な影響を与える可能性から注目されるようになった。

ここでは日本の総合的な「創薬力」が問われると同時に、薬事規制のあり方での問題点として「先進国の中で日本だけが薬価が下がり続ける仕組みになっており革新的な新薬へのインセンティブが働かない」との製薬業界の従来からの指摘とも重なり合い、ドラッグ・ロス解消が社会問題として議論が進

むことにつながった。

2024年7月30日に官邸で開催された「創薬エコシステムサミット」で、当時の岸田文雄首相により創薬力向上に向けた政策数値目標と工程表が発表された<sup>5,6)</sup>。岸田首相は、政権が日本の創薬力を向上させ、国民に最新の医薬品を迅速に届けることを最重要政策の1つとしていることを述べるとともに、日本を世界の人々に貢献できる「創薬の地」としていくことをここに宣言するとし、具体的には3つの政策を必ず実現するとした。

- 1) 世界中から開発を呼び込むため、ファースト・イン・ヒューマン (FIH) 試験実施体制整備など、国際水準の治験や臨床試験の実施体制の整備を進める、
- 2) 外国の製薬企業やベンチャーキャピタルも呼び込み、アカデミアやスタートアップのシーズを育て、実用化まで連続的な支援を行う環境・体制を作る、
- 3) 創薬ベンチャーエコシステムをよりアーリー (early) な段階から支援を行えるようにすること等を通じて、創薬スタートアップへの民間投資額を5年後の2028年には2倍にし、企業価値100億円以上の創薬スタートアップを10社以上排出するなど、投資とイノベーションが継続して起こるシステムを実現する、——である。

## (2) 「革新的新薬への迅速なアクセス」実現が究極の目標

ドラッグ・ロス解消策の議論は、ドラッグ・ロスが日本における数多くの要因が積み重なり生じた結果であることを反映して、多岐にわたっている。薬事規制に関連した面においても「創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会」の名称にも示されるように、課題が数多くある。しかし、他の有識者検討会の報告書なども総合すると、薬事規制面ではドラッグ・ロスを解消して、革新的新薬 (イノベーション新薬) への迅速なアクセスを実現することが、その中心となる目標であることがわかる。

多くの要因が関連して複雑な問題を論じる際に、その中心となる課題を明確にすることが、議論の集中を図るとともに、課題の解決を促進するために重

要である。そうした意味で以下、本稿ではドラッグ・ロス/ドラッグ・ラグは「ドラッグ・ロス」と簡潔に表現するとともに、ドラッグ・ロスを解消しての薬事規制面での目標については、「革新的新薬への迅速なアクセス」実現が大きな目標」と記述した。

## (3) 「革新的新薬への迅速なアクセス」とCUの目標には共通項が存在

われわれは2004年以来「未承認薬のコンパッションエート使用 (compassionate use: CU)」について研究してきた。CUの目標は、命を脅かされるなど発売を待てない事情にある患者への、期待性の高い開発中の未承認薬の例外的供給である。われわれは2010年の本誌掲載論文で、日本にはまだ未承認薬の人的供給の公的制度がない中で、患者のアクセスの願いにどう応えるかを、各国の経験やCUに関する論点などを紹介し、日本でのCU設計について提言した<sup>7)</sup>。2011年には一般向けの書籍「日本で承認されていない薬を安全に使う—コンパッションエート使用制度」を日本評論社から出版した<sup>8)</sup>。2012年の本誌掲載論文では、日本ではまだ馴染みのないCUの創設に資するよう、CUの概念についてさらに整理するとともに、英国とフランスでのCUを進展させる注目される動きについて紹介した<sup>9)</sup>。

2014年の腫瘍内科誌掲載論文では、日本へのCUの導入検討が始まる中で、研究と診療の境界領域にあるCUの特質を踏まえてのレギュレーションのあり方について、さらに整理した<sup>10)</sup>。2022年には、日本医師会と日本医学会が2018年に創刊した英文の医学総合ジャーナル *JMA Journal* で、COVID-19とそれに続く時代における本来のCUのあり方について、世界保健機関 (WHO) のリーダーシップへの期待を含めて論じた<sup>11)</sup>。

CUの目標と、その具体化をめざす研究の中で得られた成果と問題点などを含む、CUの全体像を表1に示す。

現在、ドラッグ・ロス解消に向けての議論が多方面で進行中である。そこではさまざまな観点から「革新的イノベーション新薬への迅速なアクセス」の実現のための環境整備が議論されている。

この「革新的イノベーション新薬への迅速なアクセス」の実現という目標について、われわれは、

表1 CUの目標とその具体化をめざす中で得られた成果と問題点

(1) CUの目標	命を脅かされるなど、発売を待てない事情にある患者への、期待性の高い開発中の未承認薬の特別で例外的な供給。
(2) CUの法制化	1987年エイズ大流行を契機として、米国で「研究用新薬の治療使用」が法制化。 1989年EU指令(directive)「加盟国は医療専門家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、それぞれの国の法律に取り込むことができる」。
(3) CUの具体化の成果	CUの目標を正しく現実のものとしていく努力は絶えることなくグローバルに続けられており、英国の「早期医薬品アクセススキーム」(Early Access to Medicine Scheme: EAMS)に代表されるような成果を各国で生み出している。
(4) CUの問題点	CUには確立した定義がない。そのことが混乱をもたらしている。CUは臨床試験と比較して、その目的が異なることから規制が緩くなっている。このことが意識的、無意識的に利用され、医薬品開発の規制に悪影響をもたらしている。
(5) CUと拡大アクセスプログラム (Expanded Access Program: EAP)	米国FDAは公式な用語としてはCUを用いず、EAPを用い、患者・医師・企業にはCUと同じものと説明している。

CUが長年めざしてきた目標との間に、共通項が存在すると認識している。それはCUでは、例外的供給の実現には、倫理的問題、たとえば安全性問題、従来のルールでの臨床試験の進め方を阻害するなどの重大な問題について、最大限の納得のうえで患者のアクセスを保証しながら解決を図るという困難で地道な努力が求められる。このことは「革新的イノベーション新薬への迅速なアクセス」においても、基本的に変わらないからである。

#### (4) CUの歴史的推移と成果からの学びが難問題解決に有用

われわれは歴史的に錯綜して推移した状況の中で、CUの必要性を、倫理的観点から一貫して肯定し、それが特別で例外的なものであるという本来の位置に置かれるべきと主張してきた。

CUは、薬事行政に大きなインパクトをもたらした用語の実例である<sup>11)</sup>。だが、世界的に明確な定義のない中で、CUの用語の意味は大きく変動してきた。これらにはある適応外疾患(off-label use: OLU)に対して臨床開発がまだ着手されていない「未承認薬の使用そのもの」を広範囲にCUと呼ぶなども含まれる。また、CUはその目的から臨床試験に比べ規制が格段に緩いことが意識的・無意識的に利用され混乱の一因になった。

しかし、CUの目標を正しく現実のものにしていく努力は絶えることなくグローバルに続けられてお

り、成果を生み出している。そこからの学びにはCUのグローバルな歴史的推移からの学びと、CUプログラムの各国における取組みからの学びとがある。CUの目標を現実に実施してゆく際には、グローバル化が進み臨床研究が欧州や米州などの地域を越えて行われる中で、CU全般に共通したものが不可欠な部分がある。一方、各国の異なる保健環境を反映して多様でよい部分もある。すなわち、グローバルな歴史的推移からの学びと、各国における取組みからの学びの双方が、状況を複眼的にとらえるために必要である。

なお、強調しておきたいこととして、各国における取組みからの学びには、後で見る英国の「早期医薬品アクセススキーム」(the UK's Early Access to Medicines Scheme: EAMS)<sup>12-14)</sup>のように、CUや「革新的新薬への迅速なアクセス」の具体化を考える上で、国を越えて大きな示唆をもたらす「画期的な成果」も含まれていることである。

そうした世界のCUの歴史的経緯とその成果から得られる学びは、ドラッグ・ロスを解消して「革新的イノベーション新薬への迅速なアクセス」を実現する難問題に取り組む上で、かけがえなく有用なものであると確信する。

#### (5) 臨床試験と臨床実践(診療)の狭間に位置するCU

CUは臨床試験と診療実践(clinical practice: CP)

の狭間に位置している。CPは「診療」とも呼ばれる。CTとCPの分水嶺は、前者は将来の患者のため、後者は目の前の患者のため、である。そしてCTの部分集合がランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) であるが、重要なCTの多くはRCTである。まず上記の違いを正確に理解することが重要である。

CUは、「治験」段階にある未承認薬を治療目的に使用する。したがってCUは、CT(試験)とCP(診療)との境界領域に存在する。CTは評価が目的の科学的実験であり、研究としての性格を持つ。得られたエビデンスは将来の患者の利益のために利用される。一方、CPは目の前の患者への利益を意図している。なお「治験」は日本で医薬品や医療機器などの承認を国から得るために行う臨床試験で、主に企業がスポンサー(欧米の用語では sponsor)となるものである。ここでスポンサーは、日本では通常資金提供者の意味で使われているが、国際的には臨床試験の企画・管理・資金のすべて、またはいずれかに責任をもつ実施主体を示す用語である<sup>15)</sup>。

CTは介入研究の一部である。この研究と診療の区別について、Rovert J Levineはその区別はそれらを分ける2つのモデル、医療行為の目的からみる「意図モデル」と介入手段の安全性・有効性が承認されているかである「承認モデル」から可能とした。前者からは診療、後者からは研究となるものを革新的治療 (innovative therapy) としたが、後に「実証されていない診療」(non-validated practice) と言い換えた。Levineは患者保護の観点から、研究的要素が少しでも含まれるものは、治療的意図に関わらず研究と同様の規制を受けるべきとの視点を打ち出した<sup>16)</sup>。

CUは「実証されていない診療」の範疇にはあるが、例外的状況のもとで患者のアクセスを重視する特殊な位置にあり、過度に規制を厳しくすることがアクセスを妨げないかにも併せて留意が必要である。

## (6) 世界医師会のヘルシンキ宣言とCU

人間を対象とする医学研究の倫理的原則としては、世界医師会 (World Medical Association: WMA) による「ヘルシンキ宣言」(Declaration of Helsinki: DoH) が、世界的にもっとも広く知られている。ま

だ正式には文言として含まれていないが、ここにCUに関連した事項が含まれる。

ポーランド・ワルシャワ医科大学の Jan Borysowski らは、2020年の論文<sup>17)</sup>で「開発途上の医薬品の治療使用」(treatment use of investigational drug)の倫理的フレームワークとなる8項目をp.2から5ページにわたって論じている。そしてp.6で「検証されていない治療結果の普及」(The dissemination of the results of unproven treatment)が、ヘルシンキ宣言の第37項で推奨されている」と述べている。

彼の引用するヘルシンキ宣言は、2013年のブラジル・フォルタレザ改訂版の、最後の第37項の「臨床実践における検証されていない介入」(unproven interventions in clinical practice)である。

ここでまず、この項の歴史をたどると、最初は、2000年のスコットランド・エジンバラ改訂版の第32項、次いで2008年の韓国・ソウル改訂版の第35項、さらに上記の2013年の改訂版の第37項であり、それらの内容は社会の動きに合わせて少しずつ進化したものとなっているようだ。

ただしこれらの項は、先に述べたように、上記の3つの版のすべてにおいて宣言の最後に位置されてきた。また、その項は3つの文から成り立ち、その第1文がひどく長く理解しづらく、英語の原文も読まないで理解しがたいところがある。

ヘルシンキ宣言が初めて採択されたのは1964年フィンランド・ヘルシンキでのWMA第18回通常総会である。その60周年記念となる本年2024年10月第75回通常総会は、再びヘルシンキで開催される。これまでの経緯からみて、CUに関連する条項での一層の進展が期待される。

**【注記】** 本稿脱稿後、2024年10月24日に、フィンランド・ヘルシンキで開催されたWMA第75回通常総会で採択された改訂版ヘルシンキ宣言が公表された。いわば「ヘルシンキ宣言のヘルシンキ改訂版」である。改訂箇所は複数ある。最後の第37項にはCUの文言はないものの、さらに修正されCUとの共通性がより深まった内容になっているようだ。そこで本誌編集者と相談し、この項をここに挿入させていただくこととした。

この項のタイトルは、これまでと同じ「臨床実践における検証されていない介入」(unproven interventions in clinical practice)である。今後、世界的に認知が進むCUの発展と理解がさらに広がり、この第37項にもその影響がさらに強

くなるかもしれない。それを期待して、著者らによる今回の2024年のヘルシンキ宣言ヘルシンキ改訂版第37項の日本語訳案を下記に示す。

### 第37条 臨床実践における証明されていない介入

承認された治療法が不十分または効果的でないため、または臨床試験に参加できない際に、個々の患者の健康を回復させたり苦痛を経験させたりするために、まだ証明されていない介入が用いられる場合は、それ以降、安全性と有効性を評価するための研究の対象とすべきである。こうした介入に参加する医師は、まず専門家の助言を求め、起こりうるリスク・負担・利益を天秤にかけ、患者からインフォームド・コンセントを得る必要がある。適切な場合にはデータを記録して共有し、また一方では、臨床試験を妨害しないようにしなければならない。これらの介入が、この宣言で定められた研究参加者の保護を避ける目的で行われることは、決してあってはならない。

### (7) 規制の意思決定におけるリアル・ワールド・データの使用

規制の意思決定におけるリアル・ワールド・データ (real world data: RWD) の使用の是非についてはさまざまな意見があり、議論中とも言い得る課題である。ところが、2024年7月末の本稿執筆時点で、議論が急がれる事態が発生している。詳しくは本稿「4. 日本でのドラッグ・ロス解消策の議論の特徴と必要な改善点 (3) 厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会の議事録からみた薬事規制面の重要な審議」(p.1298 参照) で後述するが、2025年春の通常国会に提案される薬機法 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律) の改正について審議している制度部会に、行政側から2024年6月6日に希少疾患などにおいてはRCTの実施が困難なため、観察研究であるRWDのみでも申請が可能なることを法的に明確にしてはどうかと、正式な提案がなされたからである。

RWDが将来的にRCTに代わり得るかの議論は、本論文執筆が意図したものではない。以下の記述はあくまでも現時点におけるわれわれの考えであり、将来的にどうなるかについて洞察し議論するものではないことに留意いただきたい。

Oxfordの疫学統計学者Richard Petoが共著者に入り2020年のNEJMに掲載された“The magic of randomization versus the myth of real-world evidence”がこの領域に関心ある者には必読の論文である<sup>18)</sup>。

そこでは、データの量が多くなろうとも、ランダム化による群間のバランスが保持できない観察研究の弱点そのものは変わらないことが述べられている。

正木朋也・津谷喜一郎は、「エビデンスに基づく政策立案」(evidence-based policy making: EBPM)と研究論文の質改善のための報告ガイドラインについて、2020年に実践・調査報告をしている<sup>19)</sup>。医学領域では1996年にRCT論文の質向上のためのCONSORT声明が開発され報告ガイドライン (reporting guidelines: RG) の嚆矢となった。また、観察研究やシステマティックレビュー (systematic review: SR) など基本的な研究デザインについてなど400件を超すRGが開発されている。さらに種々のRGをカバーするEQUATOR Networkが2008年に設立され広く用いられている。

正木らはEBPMにRGをつかうことはそれなりの実現可能性をもつと述べている。2017年にSRの数がRCTを上回る医療分野が散見され、同じRCTが幾度も別のSRに組み込まれるなど、SRの質に問題が生じていた。1990年代に始まるSRの成長は少なくとも医学領域ではその量と質から陰りを見せ、1次研究、特に質の高いRCTが再び重要性を取り戻したようであり、EBPMにおいても常にエビデンスの質に留意する必要があると述べている。

篠崎恵大は、2021年の日本東洋医学会EBM委員会シンポジウム「Data-driven Kampo Medicineの現状と可能性」<sup>20)</sup>において、シンポジストとして「ビッグデータ論文を読む際の10か条」を論じている<sup>21)</sup>。

篠崎は「医療ビッグデータは原理的に実験的な介入を含まない、これは「実臨床に直結するリアルワールド・エビデンス (real world evidence: RWE)」の提供源として前向きに捉えられることもある。しかしRWEとは、扱うデータがRWDかどうかとは別次元で設定されるべき研究目的である」と明確に述べている。そして、1) ビッグデータがあればRCTが不要になるわけではない、2) ビッグデータで相関を示せば因果を示す必要がなくなるわけではない、3) データ数が多ければ、研究者の思いつくほとんどの関連は「統計的には」有意になる、4) データを眺めた後で考えられたリサーチクエスションは割り引いて解釈する必要がある、——と医療ビッグデータの安易な利用に対して注意を喚起している。

また「おわりに」では、1) RWD と RCT の対比は過度に単純化されやすく、特にこれらを二項対立させることは不毛である、2) RWD である医療ビッグデータが無条件に RWE を創出できるわけではなく、たとえば RWD から RCT を模倣する方法が必要となることがある、3) 逆に、RCT でも RWE 志向の近年の潮流は無視できず、不完全なプロトコル完遂を前提とした意味のあるリサーチクエスチョン、因果推論などの観察研究方法論に立脚した研究デザインの設定が議論になっている、——と述べ、RWD と RCT データを相補的に用いるだけでなく、お互いを手本にしながらデータの解釈を目指すのが、ビッグデータ時代の新しい研究との向き合い方でないだろうか、——と結んでいる。

Beate Wieseler らは、2023 年に *BMJ* 誌でこの問題を論じている<sup>22)</sup>。観察研究 (observational study) でのリアル・ワールド・データ (RWD) を臨床的ヘルス政策における意思決定に用いたいという動きが強まっている。しかし、それらの研究デザインは新薬の治療効果を見るのには適したものではなく、規制上の意思決定における RWD の適合性は不明で、このアプローチは医薬品開発における現時点の課題に対する間違った解決策としている。そして、診療データの観察研究利用の促進は、RCT の実現可能性 (feasibility) を改善するに必要な努力を妨げる可能性があるとも述べている。一方、高品質で効率的なヘルスケアを達成するために、ランダム化の利点を活用しながら日常診療での RCT の実施をさらに容易に、そして早く安価に行うことが可能になっていると述べ、RCT へのレジストリー (臨床試験の登録システム) の活用、プラグマティック RCTs の活用、アダプティブ (適応力のある) プラットフォームトライアルの活用、共通の対照 (control) 群の使用、マスタープロトコルの活用、少ない患者数での取り組みに適した統計学手法 (ベイズ (Bayesian) 統計学) の適用などを挙げている。

なお、米国 FDA も、これらの柔軟 (flexible) な臨床試験デザインが突発的な疾患発症 (emerging disease outbreaks) の緊急事態に際しても有用であるとして活用を勧めている<sup>23)</sup>。

## (8) 患者数の少ない疾患での RCT は非現実的か

医薬品の有効性を確かなものとするには、少なくとも現時点では確固としたランダム化比較試験 (RCT) が不可欠である。

Wieseler ら<sup>22)</sup> はまた、患者数の少ない疾患では RCT は現実的ではないという主張は、オーファン・ドラッグ (orphan drug)、ウルトラ・オーファン・ドラッグ (ultra-orphan drug) の現実の承認例を調べると、事実ではないと反論している。ドイツの「ヘルスケアの質と効率化向上についての研究所」(Institute for quality and efficiency in health care) の調査では、2014-2018 年にドイツ市場に導入されたオーファン・ドラッグの約 60% で RCT が実施されており、また観察研究の症例数よりも RCT の症例数の方が少なく効率的であった。これに加えて ClinicalTrials.gov で同定された SR では、百万人に 1 人の罹患率の超希少疾患において RCT が実施されていた。さらに RCT の実現可能性についても、承認された再発性ないし治療抵抗性大型 B 細胞リンパ腫治療の 6 つに 2 つは、主たる臨床試験 (pivotal trial) が RCT で行われていた。RCT での患者数と、コントロールのない 1 群の臨床試験 (single arm study) の患者数をみると、後者の方が多く、患者数が少ないのでランダム化が実行不可能とするのは疑問であり、患者数の少なさの問題ではないことが推定された。少人数の患者で RCT を実施し有効性を確認する頑健な方法の開発も進んでいる。

ただし、超希少疾患における RCT 実施の問題については、EMA が矛盾した見解を出して揺れていると同様に、Wieseler らの見解もこの短い論文中に若干矛盾した記述があり揺れが伺われる。論文の終わりは「医療および健康政策の意思決定者には、介入の比較効果に関する十分に確固としたエビデンスが必要である。エビデンス生成に対する共同かつ包括的なアプローチの定義に彼らを含ませることは、エビデンスにもとづく患者ケアへのアクセスを加速するための前進への道である」とある。今後の RWD の発展への期待感についての含みを残したものであろうが、RWD が RCT に代わり得るものかはまだ学問的に確認されておらず、「エビデンス」(evidence) 自身が本来厳格な「科学的根拠」を示す用語であることから若干後退した記述となって

いる。

## 2. CUのグローバルな歴史から学ぶこと

### (1) Compassionate use の語源

CUの用語がいつどこではじめて用いられたか、その語源については明らかでない。しかし、未承認薬へのアクセスが他人への思いやりや深い同情を表す compassion をもって語られていることは、未承認薬へのアクセスは臨床試験によるのが通常の姿であり、CUはそれが困難な場合の特別で例外的な対応策として追求されてきたことを示唆している。

なお、米国・食品医薬品管理局 (Food and Drug Agency: FDA) は研究用薬の治療使用が法制化された1987年以降に、行政用語としてCUを用いたことはない。行政用語としては“expanded access”を用いており、患者・医師・企業にはCUと同じものと説明している<sup>24)</sup>。

### (2) 欧州におけるCUの状況についての ECRIN の調査

イタリアの Whitfield らは、開発途上にある未承認薬を他の治療手段がない重篤な患者に提供するCUプログラムが、欧州連合 (European Union: EU) 人口の約70%以上を占める10カ国 (Austria, Denmark, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Spain, Sweden, and the United Kingdom) において、どのように規制されているかについて、2009年に欧州臨床研究基盤ネットワーク (the European clinical research infrastructures network: ECRIN) を通じ包括的な調査を行い2010年の *Trials* 誌に掲載した<sup>25)</sup>。

EU Regulation 726/2004/EC はCUプログラムの意図について明確であり、EU圏においての統一を目標としている。しかし、ECRINの調査結果は、それぞれの加盟国が異なった要求事項を採用し、欧州ではCUが加盟各国で同じように解釈されていないことを明らかにした。10カ国のうち4カ国はCUプログラムに対する公式な規制をもっていなかった。10カ国全部に共通する唯一の事項はCUプログラムの責任が処方した医師にあることであった。CUプログラムが臨床試験とは別の存在であること

を明確にしているのは10カ国の内、オーストリア・フランス・スペインの3カ国だけだった。倫理委員会の意見を求めているのはイタリア・スペインの2カ国と英国の一部の病院だけだった。ほとんどの国では、CUプログラムのアウトカム (結果) の規制庁への報告も求めていなかった。

Whitfield らは、CUは介入 (intervention) の益 (benefit) と害 (harm) について信頼できるエビデンスを「つくる」ものでないため、臨床試験に取って替わることはできないことを強調している。CUの目的は患者の必要性に奉仕し、その規制は患者の安全を守るものでなければならないと主張している。CUと臨床試験の境界をあいまいにすることは、CUが安易な新薬情報の収集に使われるリスクをもたらす。患者の要求が増している状況のもとで、患者の関心が社会における最も脆弱な (vulnerable) 存在の1つであることを踏まえ、CUプログラムをあいまいな立法領域 (grey legislative area) に置いたままにしてはならず、明確で豊かな情報を提供すべきと結論している。

### (3) CUプログラムのグローバルな定義が不可欠

イタリアの Iudicello らは、ECRINの調査が明らかにした問題がまだ解決に向かっていない2016年に、グローバル化が進み臨床研究が欧州や米州の地域を越えて行われる中で、CU (なお、Iudicello らはCUに替えて米国FDAの拡大アクセス (expanded access: EA) の用語を用いるのが適正としている) プログラムの定義が地域で異なっていることについて、グローバルレベルでの解決が不可欠としている<sup>26)</sup>。

先の Whitfield らと同じく *Trials* 誌に掲載されたこの Expanded access program: looking for a common definition (拡大アクセスプログラム: 共通の定義を求めて) の簡明なタイトルのこの論文は、CUプログラムの規制が世界で同じでないことがいかに混乱をもたらしているかを、イタリアでのCUのプロトコルをどのように分類できるかの事例もあげて論述している。

欧州での不一致の例として、欧州医薬品庁 (European Medicine Agency: EMA) は臨床試験の患者が試験終了後に治療継続を望んだときにはCUプログラムの参加者として取り扱うことをあげてい

る。EMA の定義では CU は長期の有効性、安全性、耐容性などを調べる Open-label extension study のそれと同じものになる。

Iudicello らは、1) EMA の定義は米国の FDA の拡大アクセスプログラムの定義と同じにすること、2) 欧州での規制はたとえ選択可能とされていても、各国の規制によって同じものが適用される必要がある、3) 拡大アクセスプログラムと臨床試験のレジストリーは別個のものとしてまとめられるべき、——としている。

Iudicello らは、CU プログラムと臨床試験とを明確に分離し、第一に患者を自己利益での利用 (exploitation) から保護するとともに、CU プログラムを重篤な患者と社会の必要性に最良に奉仕するものとするよう主張している。

#### (4) CU プログラムにもたらされた3つの「シフト」

Bunnik らは、伝統的な CU プログラム (なお、Bunnik らは拡大アクセスプログラム (expanded access program) の用語を用いている) にもたらされた3つの「シフト」(shift) について2018年に要約している<sup>27)</sup>。伝統的な CU プログラムは、1) 例外的である、2) (他人への思いやりや深い同情を表す) compassion からなされる、3) (研究目的でなく) 治療がその第1の目的である、——の3つの原則(key principles) にもとづいたものであった。

しかし、未承認薬へのアクセス制度を一層促進させる動きは、この原則を変化させ、企業に未承認薬を有料にしてそのアウトカムデータを集めることを許容する a default option (限定のない選択肢) に変容させている。この CU の3つの原則を変容させたシフトは、患者が臨床試験と治療とを混同すること (therapeutic misestimation) を含む、実体が伴わない過度の期待 (false hope)、安全性の懸念 (safety concerns)、資金調達に関する問題 (funding issues) などの新たな倫理問題を発生させた、——としている。

また Bunnik らは、欧州において、CU についての社会的な議論に油を注いだものとして、EMA による「適応性のある経路」(adaptive pathways) のイニシアティブと、英国における「早期医薬品アクセススキーム」(the early access to medicines scheme:

EAMS) のイニシアティブ<sup>11-13)</sup>の2つをあげている。適応性のある経路は、EMA の Eichler H-G を中心に議論されている新薬の臨床開発と承認に関する概念で、がんや遺伝子疾患など「充足されていない医学的必要性」(unmet medical needs) の高い疾患を対象に、患者が新薬をより早く使えるようにすることを目指している<sup>28)</sup>。

適応性のある経路は EMA の定義では、3つの原則から構成される<sup>29)</sup>。第1は段階的な開発・承認で、最初は限られた患者群だけを承認し、その後段階的に対象患者を広げる。もしくは代理の有効性評価項目をもとに条件付きで承認し、その後正式承認に移行する。第2は臨床試験データを補完する目的で RWD を収集して利活用する。第3は開発の早期段階から患者と医療技術評価機関が関与する、——である。

#### (5) WHO による MEURI の推移

世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は2014年に、Ebola パンデミックにおける未承認薬の治療目的使用をめぐる倫理問題での論争の中で、従来の CU の用語はその意味合いが異なるので用いないことを提案した。またそれに代わる用語として MEURI (Monitored Emergency Use of unRegistered and experimental Intervention) を提起した。

WHO の MEURI は、臨床試験の準備が整わない場合の未承認薬の緊急使用を意図している。その言葉が示すように、モニタリングが重要で介入結果は記録される。WHO は「そのような緊急使用は、適切にデザインされた臨床研究におけるよりしっかりとした介入研究の開始を妨げたり遅らせたりしてはならない。そうした研究は、適切にデザインされ実施されるならばより大きな利益を社会にもたらす普遍的な結論をもたらすことができる」と述べている<sup>30)</sup>。

その後、2019年末に未曾有の COVID-19 パンデミックが勃発した。COVID-19 に有効な薬剤はまったく存在せず、それを探す RCT のスピードアップが求められ、それに応じて RCT の方法論の著しい進歩がもたらされた。WHO の SOLIDARITY トライアル<sup>31)</sup>、英国の RECOVERY トライアル<sup>32)</sup> がそ

の成果の典型例である。また、臨床試験全般について、その目的に対応したデータのみを効率的にとることでスピードアップする Fit for purpose の動きも促進された。

状況の変化の中で MEURI の使用は限定的なものとなることが示唆され、CU はそのあるべき姿となる必要がある。医薬品開発にかかわる日米 EU から成り立つ ICH の場で、この CU を公式に有効性のシリーズ (efficacy: E) または複合領域のシリーズ (mutidisciplinary: M) に取り上げて議論を始めることが推奨される。

### 3. 各国の薬事行政における CU プログラムの取組みからの学び

#### (1) 英国

英国において、CU の目標を具体化する画期的な「早期医薬品アクセススキーム」(the UK's Early Access to Medicines Scheme: EAMS) 制度<sup>11-13)</sup>が創設されている。

2014年4月、承認を待てない状況にある命を脅かさないし重篤な衰弱状況の患者に、明確な「充足されない医学的必要性」(unmet medical needs)があれば、有望な開発中の未承認薬への早期アクセスを可能とする EAMS 制度が創設された。この制度には CU の目標が良く具体化されている。この制度は法律にもとづかない、関係者の合意を基本にした制度として出発し、8年を経過後 2022年2月に法律にもとづく制度となった。

この制度は英国医薬品規制庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) が、製薬企業、国営医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)、国民医療サービス (National Health Service: NHS)、および国民がん臨床ディレクター (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 2012年にまとまったものである。同年7月13日から10月5日のコンサルテーション (日本のパブリックコメントに相当) を経て実施されたものである。コンサルテーションで出された意見により、原案では有償の場合もあるとされた未承認薬が、企業により無償提供さ

れるようになった。EAMS は「充足されていない医学的必要性」の分野での革新的新薬への患者の早期アクセスの保証を強調している。

プログラムには重要な課題が2つ存在した。第1に、プログラムに適切な未承認薬としてどのような条件にあるものを選択するかである。第2に、RCT のデータ蓄積によって承認獲得を急ぐ製薬企業の CU に対するインセンティブの問題の解決である。

EAMS への申請はまず製薬企業の行動から始まるのが特徴である。企業は MHRA に2段階の申請を行う。最初に「期待がもてる革新的医薬品」(Promising Innovative Medicine: PIM) 指定申請、次いで EAMS の「科学的意見」(Scientific Opinion: SO) 申請で、医師と患者が未承認薬の使用を選択する判断に役立つ意見である。これらが行政によってポジティブとなれば、EAMS が適用される。

企業は、未承認薬を無償で提供する代償として、承認、医療技術評価、保険償還で便宜が図られる。また、EAMS のもとで企業は通常より格段に速く実地臨床での使用のモニターされたデータを得ることができる。これは医療技術評価機関である NICE との交渉に役立つ。EAMS は臨床試験を阻害しないよう、開発の後期段階で臨床試験の組み入れ完了後に実施される。

EAMS は観点を換えれば、「後期開発段階の有望薬剤の CU を、医薬品開発の過程の中に巧みに組み込んだ制度」とみなすこともできるだろう。

もちろん英国と他の国の薬事環境は異なるので、そのまま真似をするという訳にはいかないかもしれない。しかし、「革新的新薬への患者の早期アクセス」具体化に際しての、配慮の行き届いた考え方は大いに学びとなると考える。

#### (2) カナダ

カナダ保健省 (Health Canada) の医薬品に対する特別アクセスプログラム (Special Access Program: SAP)<sup>33)</sup>が、カナダ食品医薬品法令 (the Food and Drug Regulations) の Part C, Division 11 にもとづき、公共または軍事保健緊急事態における医薬品へのアクセスを支持している。法令は 2006年3月に制定された当初から保健緊急事態での SAP を規定している。

医療専門家は重篤または命を脅かす患者の治療、診断、予防に未承認薬を用いることができる。SAPは、販売促進に用いてはならず、研究に用いてもならない。また、臨床試験のバイパス (bypass) に用いてはならない。患者に用い得るカナダですでに承認された医薬品が存在しないかには細心の注意と確認が必要である。インフォームド・コンセント (informed consent: IC) を必ず取得すること。未承認薬との因果関係を否定できない害作用は医薬品庁に報告することが求められている。

この英連邦 (Commonwealth) に属するカナダのCUの歴史的学びとしては、ジルデナフィル (バイアグラ®) の入手に悪用されるなど、長い歴史をもつプログラムに生じたひずみを是正するために、2022年に企業と実務家を対象とした新たなガイダンスが出され<sup>34)</sup>、CUプログラムの実質的な刷新が図られていることが注目される。

### (3) オーストラリア

同じく英連邦に属するオーストラリアには、未承認薬へのアクセスを可能とするスキームが2つ存在する。「特別アクセススキーム」(Special Access Scheme: SAS) と「権限を有する処方者スキーム」(Authorized Prescriber Scheme: APS) である。

SASは個人患者を対象とするスキームであり、APSは多数の患者を対象とするスキームである。2024年7月1日以降は、いずれも処方者の医師がオンラインで申請する。APSとなるには医師があらかじめ申請して資格を認定される必要がある。認定を受けた後は未承認薬処方にあたって届け出は必要ない<sup>35-37)</sup>。

オーストラリアのCUからの歴史的学びとしては、2024年7月に全面的オンライン申請が実施されることを機会に、コホートタイプのCUであるAPSについて、後述するスペイン同様、事実上、病院でのスキームとするよう徹底が図られていることが注目される。

### (4) フランス

フランス<sup>8,9)</sup>は1998年に政令 (Decree, デクレ) で未承認薬使用の暫定的許可 (Autorisations Temporaires d'Utilisation: ATU, temporary authorization for

use) 制度を定め、運営してきた。基本的に病院外での制度利用は想定されていない。その特徴は、大きくは、個人患者を対象とした指名患者タイプ (named patient type) と、患者コホート集団を対象としたコホートタイプ (cohort type) との2種類があることである。前者については欧州の周辺諸国のCUに比し広範囲の多数の患者を対象としており、対象範囲と財政支出の双方が大きいことが問題となっていた。後者は製薬企業がCUを申請するという、他国に例がない仕組みとなっており、患者集団への治療使用とともに、販売承認に用いるデータの早期収集を図るという目的が明記されている。後者については、企業が承認販売後の高薬価取得にATUを利用していると批判されていた。

2021年6月、政府はヘルスケア財政支出と財源をより効率的に使用するため制度改革を行った。従来のコホートタイプと患者指名タイプとのATUは廃止し、新たな未承認薬の使用認可のスキームとして、2つのスキームを創設した<sup>38,39)</sup>。

- ・早期アクセス (Accès précoce aux médicaments: EAP, an early access authorization program)

旧・コホートタイプATUに相当する市販前認可と、旧・暫定的資金スキームPECTに相当する市販後認可からなる。

- ・例外的アクセス (Accès compassionnel aux médicaments: CAP, compassionate access)

旧・指名患者タイプATUと例外的処方スキーム (旧・暫定的使用推奨, Recommandation Temporaire d'Utilisation: RTU, off-label use of authorized medicinal product under a temporary use recommendation) などからなる。

官庁としてはフランス国立保健機関 (Haute Autorité de Santé: HAS, French National Authority for Health) が医薬品の評価と早期アクセス、保険償還の意志決定に権限と責任を有する形である。実務は引き続き国立医薬品・保健衛生安全庁 (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé: ANSM, French National Agency for Medicines and Health Product Safety) が中心となり、HASとANSMは連携を密にすることになっている。HASは制度の透明性の保持を重視し、HASの透明性委員会 (Commission de la Transparence: TC) がこの

任に当たる。

早期アクセス認可も例外的アクセスと同様例外にもとづく制度で、フランス公衆衛生法典 CSP の L.5121-12 条に規定されている以下の 4 条件をすべて満たす場合に適用される。

- 1) 適切な治療法がない、
- 2) 治療の開始を延期できない、
- 3) 臨床試験の結果にもとづいて医薬品の有効性と安全性が強く推定される、
- 4) この医薬品は特に臨床的に関連する対照(control)と比較して革新的であると推定される

HAS は、この早期アクセス制度は臨床試験に代わるものではないことを強調し、対象となる医薬品の進行中の臨床試験に適格な患者を含めることを優先する必要がある、——としている。

このフランスにおける CU の歴史的学びは、これらのアクセス制度が臨床試験に取り替わるものでないことを踏まえ、臨床試験の結果にもとづいて医薬品の有効性と安全性が強く推定される場合に適用され、患者の安全面を重視しながら、患者のために官庁横断的な制度の整備が図られていることである。

## (5) スペイン

スペインの CU はフランスと同様、病院の患者に限定した制度である。法的基盤となっているのが王国令 (Real Decreto: royal decree) である。王国令は憲法や法律の下位に位置し、議会民主制の王国に典型的な法のランクをもつ法的規範である。緊急の必要があるときに発せられるという性格があり、緊急性があるかを決めるのは行政府である。

CU に関係するのは王国令 1015/2009 で、特別な場合の医薬品の利用可能性を規制している<sup>8,40)</sup>。告知は 2009 年 7 月であるが、2024 年 7 月の現在まで基本となる事項は変わっていない。

第 1 章・一般条項には、1) 王国令は臨床試験に参加していない患者における、例外的な条件下での治験薬の人的使用の要件を定める、2) 研究を目的としている医薬品の使用は、王国令の適用範囲から除外される。それらは臨床試験と見なされ、臨床試験の規制に従う必要がある、——とある。

第 2 章・治験薬のコンパッショネート使用の、第 7 条・治験薬のコンパッショネート使用へのアクセ

スには、アクセスは 1) 個別アクセスの承認 (Autorización de acceso individualizado), 2) 暫定的な使用許可 (Autorizaciones temporales de utilización, ATU) のいずれかの手順で実行できる、——とある。

スペインの CU の特徴として、王国令 1015/2009 が出されるまではすべて医薬品庁 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: AEMPS, Spanish Agency for Medicines and Health Products) が個別患者単位で審査していたが、国内で申請が近い開発段階の進んだ未承認薬や他国ですでに承認されている医薬品について医薬品庁が使用指針の作成を推進する、情報交換の仕組みを作るなどで審査を簡略化し、また電子化を進めることで、例外的使用のもとでの害作用監視システムにも組み込まれる仕組みとなったことがある。

これらによって、スペイン医薬品庁が有効性・安全性について入手した資料にもとづき勧告するなどの特別の状況を除き、病院での臨床診療の範囲内、書面によるインフォームド・コンセントのもとで処方する医師の責任の範囲内として、CU の個別承認を不要とする方向が目指されている。

先のフランスと同じくラテン系諸国のスペインにおいては、基本的性格、とりわけ患者の安全保持に留意しながら、病院での制度として独自の現実的な対応が図られていることが注目される。このことは先に述べたように、イギリス連邦のオーストラリアと共通の方向である。

## (6) 米国

米国は世界に大きな影響力がある大国であり、ダイナミックで先進的な動きでも知られる。しかし、保健分野では、一定の公的な社会福祉費の支出は当然とする他の先進国とは異なる環境下にある。合衆国を構成する州によっても制度が異なる。CU のような問題を普遍的に論じるのが困難な状況にあるのも現実である。

加えて米国では患者には未承認薬を試す権利があり、行政は介入すべきでないという象徴的な Right to Try (RTT) 法が合衆国を形作る 41 の州で 2014 年以降に成立した<sup>41)</sup> のを經由して、2018 年 5 月にはついに連邦法として成立した<sup>41,42)</sup>。そこでは第 1 相を済ませた未承認薬は FDA の関与なく、企業と

患者の直接の合意で売買できる。日本が将来この米国型の保健サービスシステムをとることは考えにくく、RTT法は参考にならないであろう。

RTTか米国FDAのexpanded access (EA)かの2者択一的な議論も起き<sup>43)</sup>、米国のCUのほとんどを占める患者指名タイプで、その申請例のほぼ100%が審査なく承認されるという本来のCUの目標とは程遠い事態<sup>44)</sup>になっている。

米国は、研究用新薬の治療利用の形で1987年に世界ではじめてCUを法制化した国である。米国FDAが研究用薬を公的に治療に提供した歴史は1970年代に遡る。その後1980年代にAIDS(acquired immune deficiency syndrome) パンデミックがあり、未承認薬へのアクセスを望む患者が急増するなかでtreatment IND制度として1987年に世界ではじめて法制化された。

米国の歴史的経緯からの学びとしては、次が挙げられる。

- 1) FDAはexpanded accessを臨床研究(clinical investigation)の大枠の規制の中で扱っている。米国では1961年のサリドマイド悲劇を経て、1962年にFederal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDC法)が改訂され、新薬の承認は安全性(proof of safety)のみでなく、有効性(adequate and well-controlled studiesによるsubstantial evidence of a drug efficacy)を求められるようになった。この時が臨床試験とCU(expanded access)との根本的な違いを明確にするチャンスであったがなされず、現在のexpanded accessの混乱につながっている面がある。
- 2) 米国のexpanded accessはFirst in humanの時期までを含む設計となっている。しかし、このことは大きな混乱をもたらす。CUは臨床試験に取って替わるリスクがある存在になっただけならず、CUは研究用薬の有効性・安全性に見通しが得られる開発後期の新薬を対象として設計される制度となる必要がある。
- 3) 米国はさまざまな規則や法律が並行交叉しており、患者にとって非常にわかりにくい。わかりやすさは患者の安心につながり、改善が望まれる。

## (7) 日本

欧米先進国には存在する開発中の有望な未承認薬への早期アクセス制度であるCUは、永らく日本には存在しなかった。欧米同様の医療先進国をめざす日本政府が、患者・市民の声を受けて2016年に創設したのが「人道的な目的で実施される治験」(拡大治験)で、「日本版CU」とも呼ばれる。独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and medical devices agency: PMDA)は、承認審査関連業務として「人道的見地から実施される治験について」のウェブサイトを設けている<sup>45)</sup>。そこには以下のように書かれている。

生命に重大な影響がある疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない疾患の治療のため、未承認薬、未承認機器及び未承認再生医療等製品(以下、「未承認薬等」という。)を臨床使用するに当たっては、当該未承認薬等の使用によるリスクと期待される治療上のベネフィットのバランスを図りつつ、当該医薬品等の開発に支障を生じないことを前提として、これらの患者からのアクセスを確保するため、治験の参加基準に満たない患者に対して人道的見地から未承認薬等を提供する制度が導入されています(2016年(平成28年)1月22日付薬生審査発0122第7号、2016年(平成28年)7月21日付薬生機審発0721第1号)。

本制度は、上記の疾患を対象として、患者が享受できると期待されるベネフィットの蓋然性が比較的高いと考えられる国内開発の最終段階である治験(注)の実施後あるいは実施中(組入れ終了後)の治験薬、治験機器及び治験製品を、治験の枠組みのもとで提供するものです。

(注) 通常、効能・効果及び用法・用量が一連の開発を通じて設定された後に実施される有効性及び安全性の検証を目的とした治験や、当該治験の結果をまとめた後、その結果をもって承認申請を予定している治験であり、これを「主たる治験」と呼びます。

「人道的な目的で実施される治験(拡大治験)」実施の全体的な流れを図に示した。

「人道的な目的で実施される治験」(「拡大治験」とも称される)は法改正を必要とせず、これまで日

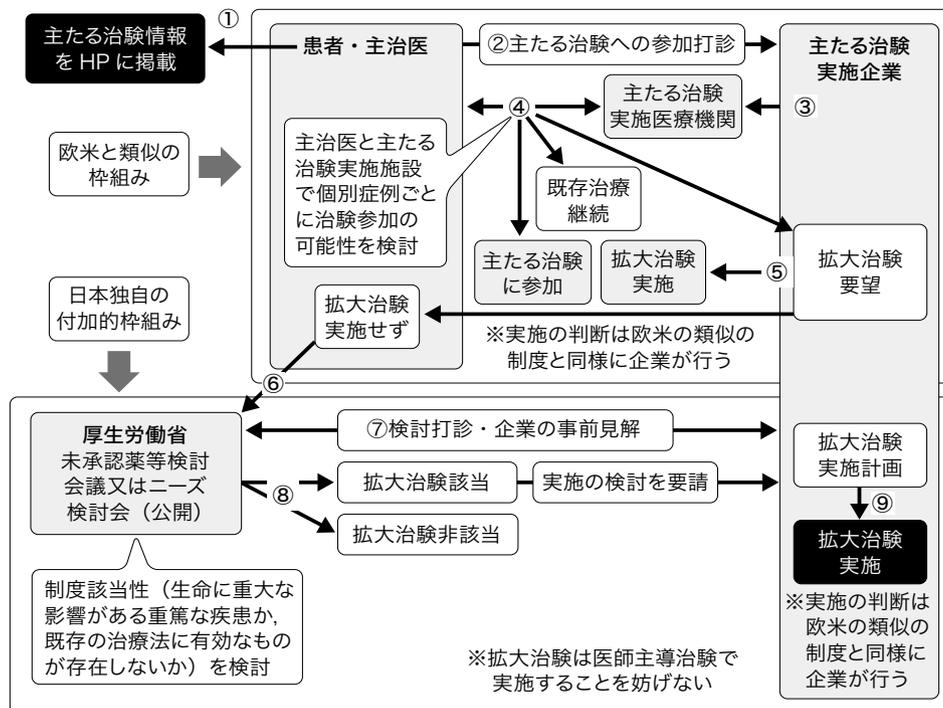


図 「人道的な目的で実施される治験（拡大治験）」実施の全体的な流れ

(出典：https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0016.html 2024.7.31 アクセス)

本に存在しなかった CU プログラムを早期に創設することに貢献した。しかし、これまで論じてきたように 7,22-24,40-42), 「治験 (臨床試験)」と CU プログラムとは目的がまったく異なるもので、別個の存在であることの認識をもつことが肝要である。また、臨床試験を進め承認申請を目指す製薬企業の CU に対するインセンティブの問題についても配慮されていない。

このため、「人道的な目的で実施される治験」(拡大治験)の現状は、一定の役割は担っているものの積極的に活用されていない。内田茉莉花ら<sup>46)</sup>は、2016年1月～2022年5月末までに行われた日本における拡大治験の実施状況について調査した。6年間のデータを集めたところ、合計36(31剤)の拡大治験が行われており、主たる治験に対する割合は1.53%に留まっていた。この制度が積極的に活用されていない状況にある。将来的には治験(臨床試験)の枠内でなく、CU独自のプログラムに見直しが必要とされることが期待される。

#### 4. 日本でのドラッグ・ロス解消策の議論の特徴と必要な改善点

##### (1) 多様な合議制会議体(有識者検討会)での議論

ドラッグ・ロス解消策の議論は、行政の主導のもとで多様な合議制会議体で並行して活発に進められている。なお、広辞苑によれば、「合議」は二人以上のものが集まって協議すること、「合議制」とは合議によって事を審議・決定する制度、「合議機関」とは複数の構成員の合議によって意思決定を行う機関で、国会や各種の委員会の類、——とある。合議制会議体は「有識者検討会」と一般に称されることもあり、ここでは行政庁が国のレベルでの重要な問題での意思決定に際して、その分野に精通した有識者と呼ばれる学者や事業としてかかわる企業経営者などの一般人から、国民代表としての意見を聴取することを目的とした会議体である。利害関係の深いステークホルダーは合議制会議体の構成員でなく、会議で参考人として意見を述べる場合が多い。

合議制会議体のメリットとしては、国の関係者以外の意見を交えながら議論することができることである。また、一定の役割・責任の負担軽減が図れる

表2 合議制会議体の仕分け

(1) 法令にもとづく合議制会議体(審議会など)	
1) 中央社会保険医療協議会(中医協)とその中心的な専門部会である薬価専門部会	中医協は厚生労働大臣の諮問機関 厚生労働省設置法第6条第2項及び社会保険医療協議会法第1条第1項の規定により厚生労働省に設置 事務局:厚生労働省総務課
2) 厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会	厚生科学審議会は厚生労働省設置法第6条第1項にもとづき厚生労働省に設置 事務局:厚生労働省医薬局総務課
(2) 法令にもとづかない行政が設置した合議体	
1) 医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会	事務局:厚労省医政局医薬産業振興・医療情報企画課 2022(令和4)年9月22日以降2023(令和5)年6月9日まで13回開催 報告書 2023(令和5)年6月9日付
2) 創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会	事務局:厚労省医薬局審査管理課 2023(令和5)年7月10日以降2024(令和6)年3月21日まで9回開催 報告書 2024(令和6)年4月24日付
3) 創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議(創薬力構想会議)	事務局:内閣官房健康・医療戦略室 2023(令和5)年12月27日以降2024(令和6)年5月22日まで5回開催 第5回の議題が「(1)中間とりまとめ(案)について(2)意見交換」で、中間とりまとめ(案)が公開されている。 報道によれば中間とりまとめ(案)は当日そのままの形で了解されている。
4) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議	事務局:厚労省医薬局審査管理課 2010(平成22)年2月8日以降2024(令和6)年7月5日まで51回開催 2024年7月5日厚労省はドラッグ・ロス解消に向け、審議を加速し、学会などの要望を待つことなく、国が医療上の必要性の評価に必要な情報の整理を実施する方針を示した。

場合がある。デメリットとしては、有識者を国民が選ぶことができず、人選の公正性に問題がある場合があり、また主催する行政サイドの意向が強く反映されやすいことである。

合議制会議体は、(1) 法令にもとづく合議制会議体(審議会など)、(2) 法令にもとづかない行政が設置した合議制会議体、(3) その他の関連するワーキンググループなど、に分類できる。

(1) には、中央社会保険医療協議会(中医協)とその中心的な専門部会である薬価専門部会に加え、厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会がある。(2) には、医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会、創薬力の強化・安定供給の確保等のための薬事規制のあり方に関する検討会、創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議(創薬力構想会議)、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議などがある(表2)。

## (2) 薬事規制面での主な議論の場となっている合議制会議体

2024年7月31日の本論文執筆時点において、臨床試験、医薬品製造販売承認、保険償還などのあり方が関係する薬事制度面の主な議論の場となっている合議制会議体は、(1)-2)の「厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会」と、(2)-4)の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」である。時期的に言えば、(2)-1)2)3)の合議体の報告書((2)-3)は中間とりまとめの形)が世に出たことで、議論の中心の場が、第1回が2024年4月18日に開催された「厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会」に移った形である。

なお、薬事制度面でのドラッグ・ロスの解消策に関連し、以前から開催されている「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の場でも時宜を得た議論がされている。

合議制会議体の最近の特徴として、医薬品産業振興の役割を有する厚生労働省医政局でなく、厚生労働省

表3 ドラッグ・ロスの解消に関連した合議制会議体の薬事規制に関する議論の特徴と問題点

- 活発な議論が行われ、その議事録や資料が迅速に情報公開されていることは意義がある。
- だが、ドラッグ・ロスは、多くの要因が積み重なり生じた解決の困難な難問題であり、拙速にならないよう慎重な議論が必要である。現状はスピードの速さに関係者の理解がついていない状況とも言えるのでないか。これには一般のマスコミュニケーションのみならず、専門業界のマスコミュニケーションにおいても、全体を俯瞰した解説記事や評論記事がほぼ皆無であることが大いに関係している。
- 議論からとすれば安全性の観点が抜け落ちる傾向があり、この点に注意が必要である。
- リアルワールドデータ (RWD) とリアルワールド・エビデンス (RWE) との関係、さらには RWD とランダム化比較試験 (RCT) との関係については、本稿 p.1288 に記した本誌掲載の論文<sup>21)</sup>があり参考になる。
- これまでの多大のリソースとコストを要した臨床試験の方法論の進歩が著しい。これらにも目を向け、総合的に考える必要がある。
- 有効性についても、pragmatic RCT など柔軟な RCT の方法論の進歩があり、一般の臨床試験についても目的に応じた (Fit for purpose) 簡略化・迅速化が著しいことから、少なくとも現時点においてはこれらの活用により、RCT での最低限の確認が必要である。
- 日本には米国にあるような緊急使用許可 (Emergency use authorization: EUA) の制度がない。だがいったん「正式」承認されてしまうと数々の弊害を生むことが知られている。これに関連した議論が合議制会議体の審議の中でもされている。一層の検討が期待される。
- 新たなアクセス制度で、新薬が高価格で患者が負担できない問題は起こり得る可能性が強く、重視すべき課題である。

働省医薬局審査管理課が、むしろ規制緩和の議論の先頭に立っていることがある。この背景として、厚生労働省の「医薬品産業強化戦略～グローバル展開を見据えた創薬～」(2015年9月策定、2017年12月一部改訂)が、海外市場にも展開する「創薬大国」の実現を目指し、その柱の1つとして「薬事規制改革等を通じたコスト低減と効率性向上」を掲げていることがある。

具体的には「医薬品の研究開発は長期間にわたり多額の費用を要するが、特に臨床研究・治験の段階において多くの期間と費用がかかる。このため、実臨床を反映した電子的な医療情報(リアル・ワールド・データ, RWD)の利活用による、臨床試験・治験、市販後調査の効率化、低コスト化、迅速化を図ることが重要である」としている。

合議制会議体での議論についての他の特徴として、合意の得られた事項が極めて迅速に実施されていることがある。(2)-2)の薬事規制のあり方に関する検討会の全9回の議論をまとめた報告書(2024年4月24日)は検討会の提言について、「このうちの一部については、すでに通知発出等、行政上の対応が行われており(これらの通知については、英訳が作成され同時に発出された)、適切に運用されることを期待するとともに、引き続き詳細な検討が必

要な事項については、製薬業界、医療関係者を始めとする関係者の意見を聴きつつ、引き続き行政において適切に検討を継続することを求めたい」としている。

報告書の10項目には、「我が国の承認審査における日本人データの必要性の整理(国際共同治験に参加する場合の日本人第I相試験の必要性)」「検証的試験等における日本人データの必要性の整理及び迅速な承認制度のあり方について」「治験の更なる効率化(エコシステム)について」などの重要項目が含まれている。

これまでの関連会議の議論の特徴と問題点を表3に示す。

### (3) 厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会の議事録からみた薬事規制面の重要な審議

2024年6月6日に厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会(厚科審医薬品医療機器制度部会)の2024年度第3回会議が開催された。この会議の議事録が情報公開されている<sup>47)</sup>。RWDによる承認申請について、医薬局医薬品審査管理課長が「現行の薬機法においては臨床試験成績の添付が前提とされている。この点についてRWDのみの臨床成績による承認申請も可能なことを法律上明確化してはどう

か」と提案した。これに対し、構成員（委員）の1人の北澤京子氏から「今日は書面でも意見を提出させていただいたが<sup>48)</sup>、私はRWDを用いた観察研究がなし崩し的に新薬開発に使われ、結果として質の低いデータで承認されることにならないか危惧している。RWDを用いた研究デザインについては、今いろいろな工夫がなされているところである。研究として行うのはいいが、医薬品の申請や承認といった国民全体に関わる重要な意思決定に使えるかという疑問である。仮にRWDを用いた観察研究のエビデンスによる申請を可能にするとしても、どのような場合にどんなRWDを使って、どのような方法で研究をすればその例外になり得るのか、ぜひ慎重に検討していただきたい」との発言がなされた。

また、北澤構成員は2024年7月25日開催の制度部会の2024年度第5回会議にも、昨2023年11月に発出されたプログラム医療機器の2段階承認の通知に関し意見書<sup>49)</sup>を提出し、1) 有効性の一定の蓋然性がどの程度のことか不明確な段階で承認して、患者が使えるようにして良いのか、2) 第1段階の承認取得後に臨床的意義を確立するための研究デザインとして、RWDを用いた観察研究で良いとしているが、RWDがRCTを代替できるかは学術的にまだ定まっていない、などの問題点を指摘し、患者にとって真に有効で安全なプログラム医療機器が承認され、患者が使えるようになることを望む、と述べている。

現在の段階では、医薬品の有効性・安全性をみるには、ランダム化と同時対照群が欠かせない。本稿の著者らはこれらの意見に賛同するものである。

医薬品局は他にもOTC薬の販売制度など社会的に大きく意見が分かれている問題なども、積極的に制度部会で議論することにしたようで、来春の通常国会に提出が予定されている薬機法改正案をめぐり、目が離せない状況が続いている。慎重な審議を望みたい。

## おわりに

ドラッグ・ロスが注目を浴びている。その解消策についてさまざまな合議制会議体（有識者検討会）で活発に議論されている。2024年7月30日には当

時の岸田文雄首相により、官邸の最重要政策として解消への数値目標と2028年度に向けての「工程表」が発表された。

先にも述べたが、われわれは2004年以降、未承認薬のコンパッショネート使用（CU）について研究してきた。CUは、命を脅かされる疾患などで承認・販売・保険償還を待てない患者に対して、有望な未承認薬への例外的アクセスを許容する1980年代から始まった公的な仕組みである。CUの目標の具体化とドラッグ・ロス解消策が薬事規制に関連して目指す「革新的新薬への迅速なアクセス」実現には、多くの共通項があり、これまで世界で着実に続けられてきたCU目標の具体化を目指す取り組みとその成果が「革新的新薬への迅速なアクセス」実現に、大いに役立つと考えている。

現時点では、日本の合議制会議体の「革新的新薬への迅速なアクセス」実現を目指しての議論では、CUという用語には触れられていない。CUを是非議論に加え、CUの経験と成果を議論に役立てられることを期待する。

**【謝辞】** 本稿作成、とりわけ複数の生成AI（人工知能）を利用した論点整理など、情報科学の活用面で多大の協力を得た独立行政法人国際協力機構（JICA）の正木朋也氏に深謝する。また、本稿を「薬理と治療」誌掲載論文を公開しているJPT Online ([https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt\\_online/index.html](https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/index.html)) に収録していただいたライフサイエンス出版社にお礼申しあげる。

## 文 献

ウェブサイトへのアクセス確認日はすべて2024年7月31日である。多くの文献はWeb公開版にURLリンクがなされている。

- 厚生労働省. 医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会・報告書. 2023年6月9日 p.2  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10807000/001106010.pdf>
- 吉田昌生. ドラッグ・ラグ: 国内未承認薬の状況とその特徴. 政策研ニュース No.63. 2021.7  
<https://www.jpma.or.jp/opir/news/063/08.html>  
<https://www.jpma.or.jp/opir/news/063/pdf/pdf-08-01.pdf>
- 米国研究製薬工業協会（PhRMA）. 中央社会保険医療協議会薬価専門部会・陳述資料. 2023年2月8日  
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001053998.pdf>
- 欧州製薬団体連合会（EFPIA Japan）. 中央社会保険医療協議会薬価専門部会・陳述資料. 2023年2月8日  
<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001117444.pdf>
- 首相官邸. 創薬エコシステムサミット. 更新日2024年7月30日

- [https://www.kantei.go.jp/jp/101\\_kishida/actions/202407/30\\_souyaku.html](https://www.kantei.go.jp/jp/101_kishida/actions/202407/30_souyaku.html)
- 6) 時事通信. 未承認薬, 臨床試験を促進「ドラッグ・ロス」解消へ工程表一政府. 2024年7月6日配信  
<https://www.jiji.com/jc/article?k=2024073001240&g=soc>
  - 7) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 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. *薬理と治療* 2010; 38: 109-50.  
[https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt\\_online/109-150.pdf](https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/109-150.pdf)
  - 8) 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: コンパッショネート使用制度. 日本評論社; 2011.  
<https://nippy.co.jp/shop/book/5610.html>
  - 9) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 医薬品のコンパッショネート使用制度 (CU): なにがCUか・なにがCUでないのか. *薬理と治療* 2012; 40: 831-40.  
[https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt\\_online/review1210.pdf](https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/review1210.pdf)
  - 10) 津谷喜一郎, 寺岡章雄. 未承認薬のコンパッショネート使用とEAP. *腫瘍内科* 2014; 13(1):136-40.
  - 11) Teraoka A, Ono S, Ida R, Tsutani K. Revisiting the term “compassionate use” and leadership of the World Health Organization in resolving confusion in the age of COVID-19 and beyond. *JMA J.* 2022; 5(4): 528-32.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmaj/5/4/5\\_528/\\_pdf-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmaj/5/4/5_528/_pdf-char/ja)
  - 12) GOV.UK Publishing Service. Guidance. Early access to medicines scheme -information for applicants.  
<https://www.gov.uk/guidance/apply-for-the-early-access-to-medicines-scheme-eams>  
Published 18 December 2014. Last updated 18 April 2023.
  - 13) GOV.UK Publishing Service. The early access to medicines scheme (EAMS) : an independent review.  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/509612/eams-review.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/509612/eams-review.pdf)  
Publication date, unknown.
  - 14) GOV.UK Publishing Service. Press release. UK’s early access to Medicines Scheme now to be put on a legal footing. Significant clarification of the life-changing EAMS scheme to be introduced into law.  
<https://www.gov.uk/government/news/uks-early-access-to-medicines-scheme-now-to-be-put-on-a-legal-footing>  
Published 2 February 2022
  - 15) 津谷喜一郎, 澤田弘. 臨床試験の sponsor はスポンサーではない. *臨床薬理* 2007; 38 Suppl: S268.
  - 16) 田代志門. 研究倫理とは何か 臨床医学研究と生命倫理. 勁草書房社; 2011.
  - 17) Boryowski J, Górski A. Ethics framework for treatment use of investigational drugs. *BMC Med Ethics* 2020; 21: 116.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33208140/>
  - 18) Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med* 2020; 382: 674-8.
  - 19) 正木朋也, 津谷喜一郎. エビデンスに基づく政策立案(EBPM)と研究論文の質改善のための報告ガイドライン. 日本評価研究 2020; 20(2): 3-8.  
<https://researchmap.jp/tsu1/misc/31493311>
  - 20) 日本東洋医学会 EBM 委員会 シンポジウム. Data-driven Kampo Medicine の現状と可能性. *薬理と治療* 2022; 50(2): 169-92.  
[https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt\\_online/202205\\_sympo.pdf](https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/202205_sympo.pdf)
  - 21) 篠崎智大. ビッグデータ論文を読む際の 10 か条. *薬理と治療* 2022; 50(2): 187-92.  
[https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt\\_online/202205\\_sympo.pdf](https://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/202205_sympo.pdf)
  - 22) Wieseler B, Neyt M, Kaiser T, Hulstaert F, Windeler J. Replacing RCTs with real world data for regulatory decision making: a self-fulfilling prophecy ?. *BMJ* 2023; 380: e073100.
  - 23) US FDA. Impact story: a flexible clinical trial design suitable for emerging disease outbreaks.  
<https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-action/impact-story-flexible-clinical-trial-design-suitable-emerging-disease-outbreaks>  
Content current as of: 02/05/2019.
  - 24) US FDA. Expanded access. Information for patients, physicians, industry and institutional review boards.  
<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>  
Content current as of: 02/28/2024
  - 25) Whitfield K, Huemer KH, Winter D, Thirstrup S, Libersa C, Barraud B, et al. Compassionate use of interventions : results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials* 2010; 11:104.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21073691/>
  - 26) Iudicello A, Alberghini L, Benini G, Mosconi P. Expanded access programme: looking for a common definition. *Trials* 2016; 17: 21.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758369/>
  - 27) Bunnik EM, Nikkie Aarts, van de Vathorst S. Little to lose and no other options: ethical issues in efforts to facilitate expanded access to investigational drugs. *Health Policy* 2018; 122:977-83.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935731/>
  - 28) Eichler HG, Baird LG, Barker R, Bloechl-Daum B, Børlum-Kristensen F, Brown J, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97(3): 234-46.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25669457/>
  - 29) EMA. Adaptive pathways.  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/adaptive-pathways>  
Publication date, unknown.
  - 30) The World Health Organization. Ethical issues related to study design for trials on therapeutics for Ebola virus disease. WHO ethics working group meeting. 20-21 Oct 2014. Summary of discussion .  
[https://www.who.int/publications/i/item/WHO\\_HIS\\_KER\\_GHE\\_14.2](https://www.who.int/publications/i/item/WHO_HIS_KER_GHE_14.2)
  - 31) Karki N. “Solidarity Trial”: a feeling of trust towards COVID-19 treatments. *J Lumbini Med Coll* 2020; 8(1).  
<https://doi.org/10.22502/jlmc.v8i1.335>
  - 32) RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397(10285): 1637-45.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933206/>
  - 33) Government of Canada. Health Canada's special access programs: overview. Date modified: 2023-02-15  
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health->

- products/special-access.html
- 34) Health Canada. Guidance Document. Special access program for drugs: guidance document for industry and practitioners. Revised date: 2022-4-11.  
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance.htm>
- 35) Commonwealth of Australia. Prescribe an unapproved therapeutic good (health practitioners).  
<https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeutic-goods/prescribe-unapproved-therapeutic-good-health-practitioners>
- 36) Commonwealth of Australia. SAS and AP online system information.  
<https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeutic-goods/prescribe-unapproved-therapeutic-good-health-practitioners/sas-and-ap-online-system-information>  
 Last updated: 4 October 2024
- 37) Australian Government, Therapeutic Goods Administration. Becoming an authorised prescriber for unapproved therapeutic goods in Australia.  
<https://www.tga.gov.au/resources/guidance/becoming-authorised-prescriber-unapproved-therapeutic-goods-australia>.  
 Published 1 October 2004. Last updated 1 March 2024.
- 38) HAS. Authorisation for early access to medicinal products: HAS assessment doctrine.  
 (English version)  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/authorisation\\_for\\_early\\_access\\_to\\_medicinal\\_products\\_has\\_assessment\\_doctrine.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/authorisation_for_early_access_to_medicinal_products_has_assessment_doctrine.pdf)  
 17 June 2021  
 (French version)  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces\\_precoces\\_-\\_doctrine.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_doctrine.pdf)  
 version 2, 20 April 2022
- 39) HAS. Early access to medicinal products.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1500918/en/early-access-to-medicinal-products](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/en/early-access-to-medicinal-products)  
 Posted on 1 July 2021. Updated on 27 November 2023
- 40) Real Decreto (royal decree) 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. (注記; 王国令・特別な状況での医薬品の入手可能性の規制 2009年7月19日) BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO 2009; No.174: Sec1. Pag .60904.  
<https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- 41) 林玲奈, 玉手慎太郎. 米国 Right to Try 法について: 歴史・制度・課題. *CBEL Report* 2021; 1 (2): 1-8.  
[http://cbel.jp/wp9835259570/wp-content/uploads/2021/04/cbel-report\\_01\\_02\\_01\\_hayashi\\_tamate.pdf](http://cbel.jp/wp9835259570/wp-content/uploads/2021/04/cbel-report_01_02_01_hayashi_tamate.pdf)  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cber-expanded-access-submission-receipt-reports>
- 42) 中田はる佳. 米国における未承認薬利用制度の拡大をめぐる議論: Right-to-Try 連邦法の成立過程から. *臨床薬理* 2020; 51(2): 83-91.  
<https://cir.nii.ac.jp/crid/1390566775128757248>
- 43) Bateman-House A, Kimberly L, Redman B, Dubler N, Caplan A. Right-to-try laws: hope, hype, and unintended consequences. *Ann Intern Med* 2015; 163(10): 796-7  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413841/>.
- 44) FDA. CBER expanded access submission receipt reports. FY2023 (October1,2022-September 30,2023).  
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cber-expanded-access-submission-receipt-reports>  
 Content current as of: 04/04/2024
- 45) 医薬品医療機器総合機構. 承認審査関連業務 人道的見地から実施される治験について.  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0016.html>
- 46) 内田茉莉花, 石橋輝太, 前田英紀. 人道的見地から実施される治験 (拡大治験) の検討: 2016年から2022年に実施された拡大治験に関する調査. *RSMP* 2023; 13 (3): 151-61.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/rsmp/13/3/13\\_151/\\_pdf-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/rsmp/13/3/13_151/_pdf-char/en)
- 47) 厚生労働省. 厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会 2024年6月6日 令和6年度第3回議事録.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_41168.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_41168.html)
- 48) 令和6年度第3回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会 2024年6月6日 北澤京子委員 提出資料. テーマ①ドラッグロスや供給不足などの医薬品等へのアクセスの課題に対応した安全かつ迅速な承認制度の確立「(3)リアルワールドデータ (RWD) を活用した薬事申請対応の充実強化」に関する意見  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001260846.pdf>
- 49) 令和6年度第5回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会 2024年7月25日 北澤京子委員提出資料. テーマ③国民からの信頼性確保に向けた体外診断用医薬品・医療機器の規制の見直し「(3) デジタルの活用による業務改善等」に関する意見.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001279254.pdf>

【訂正】 p. 1286 右段↑1行目の下線部  
 (誤) 臨床試験と診療実践  
 (正) 臨床試験と臨床実践

p. 1288 左段↓7行目の下線部  
 (誤) 苦痛を経験させたりするために  
 (正) 苦痛を軽減させたりするために

p. 1288 右段↓25行目の下線部  
 (誤) 篠崎恵大は,  
 (正) 篠崎智大は,