

Invited Article**米国 Right to Try 法について：歴史・制度・課題**

林令奈（東京大学大学院医学系研究科）

玉手慎太郎（東京大学大学院医学系研究科）

Abstract:

終末期にある患者が未承認の治療薬を試験的に使用することを認める権利、「Right to Try」を認める法律が、米国において連邦法として成立した。この権利は一方で終末期患者の希望でありうるが、同時に健康被害の可能性からの懸念もある。この権利の是非に関しては、以下の点を見る必要がある。すなわち、(1) 第 I 相試験終了段階という非常に検証度合いの低い薬の使用を認めるものであること。(2) 米国の薬物承認試験の歴史を見れば、食品医薬品局（FDA）による拡大アクセスプログラムという代替的な手段が存在すること。(3) これまでにすでにいくつかの倫理的課題が指摘されていること。日本における同様の法律の制定を検討する際には、単なる米国の後追いではなく、以上のような経緯と内実を慎重に吟味する必要があるだろう。

1. イントロダクション

2018年5月30日、米国のトランプ大統領が、「Right to Try」法案（以下 RTT 法と記す）に署名し、これが連邦法として成立した。ここで言われている「Right to Try」とは、終末期患者に限り、まだ完全に認められていない治験薬を試験的に使用する権利のことである¹⁾。終末期にある患者にとって新薬は一つの希望であり、可能な限り早く新薬を試すことができる方が望ましいが、同時に健康被害の可能性を考えるならば、いくら患者が強く望んでいても承認プロセスをクリアしていない薬の使用を認めるべきではないだろう。ここには研究倫理をめぐる一つの倫理的ディレンマが存在すると言える。実際のところこの法案に対しては、「終末期の人に新たな光をもたらす」「薬にアクセスするまでの時間が短縮される」などといった賛成意見がある一方で、「患者にも社会にも有害になる」

という批判意見も出ている²⁾。本稿では米国の RTT 法をめぐる種々の状況について、文献サーヴェイに基づいて概観を提供するとともに、日本の状況に照らしてその含意を明確化することを試みる。

以下、まず第二節において RTT 法の内容について確認し、第三節において RTT が制定されるまでの米国の歴史を簡単に見ていく。第四節において州法としての RTT 法の実施の実情を見た上で、第五節で連邦法としての RTT 法の倫理的課題について整理する。最後に第六節において日本における同様の制度について確認し、第七節を結びとする。

2. RTT 法とは

はじめに RTT 法の内容について確認しよう。RTT 法とは、終末期疾患の患者が、国内で承認されていない開発段階の薬（少なくとも第 I 相試験が終了している薬）へ、食品医薬品局（Food and

Drug Administration; FDA) を通すことなしにアクセスする権利を認めるものである³⁾。ここで一つのポイントとなるのは、第 I 相試験終了ということがどの程度の検証度合いを意味するものなのかである。

第 I 相試験 (Phase I Trial) とは、健常人 (ボランティア) に対して開発中の薬物を投与し、その安全性や薬物動態 (薬物の吸収, 分布, 代謝, 排泄, 標的器官への到達時間・到達量など) を確認するものである¹⁾。この第 I 相試験ののち、第 II 相試験 (Phase II Trial) では、比較的少数の患者に対し、第 I 相試験で安全性が確認された用量の範囲内で薬物を投与する。その薬物の (1) 安全性と有効性、(2) 薬物動態、(3) 最適な用法 (投与回数, 投与期間, 投与間隔など)、用量 (最も効果的な投与量) などを段階的・漸進的に調べるのが第 II 相試験の目的である。この試験の結果から用法、用量、至適用量幅が決められ、第 III 相試験へと進む。第 III 相試験では、多数の患者に対して、第 II 相試験で得られた結果に基づく用法・用量に従い薬物を投与し、実際の治療に近い形で、その (1) 有効性と安全性、(2) 適応疾患における用法・用量、(3) 副作用、他剤との相互作用などが、既存薬やプラセボとの薬効比較により評価・検証される。最終の第 IV 相試験は市販後に行われる臨床試験であり、承認された適応、用法の範囲内の治療的使用について、有効性、安全性および品質に関する更なる情報を収集することが目的とされる⁴⁾。

第 I 相試験を行った薬のうち、最終的に FDA で医薬品として承認される確率は 10.4% と報告されており⁵⁾、この段階では将来的に承認される見込みの小さい薬がほとんどであるということになる。

¹⁾ ただし抗癌剤に関しては、健常人を被験者とすることが禁じられており、この段階から癌患者を対象として行われる。

さらに、安全性と有効性、最適な用法などを調べるのは第 II 相試験以降であるので、第 I 相試験を通過しただけの未承認薬は、ほとんど検証されていないことになる点にも注意すべきである。

3. 米国の薬物認可の歴史

米国において医学的介入を抑制する制度が設立されたのは 1930 年代のことである。画期となったのは 1937 年、市販された抗菌シロップにダイエチレングリコールを使用したために、100 名以上が死亡するという事件であった (エリキシール・スルファニルアミド事件)。これを受けて 1938 年、FDA が研究用薬品を規制する権利を得ることとなった⁶⁾。これに加えて 1960 年代のサリドマイド事件などの結果として、企業は、厳密な臨床試験適応基準を決め、大規模試験を行って、FDA の承認を得られるように品質を向上させるようになる⁷⁾。

しかしそのような品質向上の試みが薬の市販を遅らせることも当然の事実であり、これらの動きと同時にまた、未承認薬の使用をめぐる動きも活発化した。1962 年頃から「研究用新薬 (Investigational new drug; IND) と呼ばれる薬が、「希少医薬品 (Orphan drug)」あるいは「人道的使用 (Compassionate Use; CU)」という名前で、個別の患者や、小さいコホートを対象に使用されるようになっていった⁸⁾。1980 年代には、HIV の拡大と共に、命を脅かす疾患などの患者について例外的に研究用新薬の治療使用が行われるようになった。当時の HIV と未承認薬との問題を取り上げた映画『ダラス・バイヤーズ・クラブ』(2013 年公開) を知っている人も多いだろう⁸⁾。

上に論じた「人道的使用」とは、命を脅かす疾患等に罹患しており、かつ製品として承認され販売されるまで待つことのできない患者に、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。人道的使用においては、患者の未承認薬へのアクセスが、その後の安全性・有効性の検証を妨げないようにする配慮が必要となることが指摘されている（未承認段階での使用に伴うトラブルによってその薬の承認過程が影響されることがあってはならないということ）。すなわち人道的使用は、「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」という相反する三要素の過不足のないバランスが決定的に重要となる制度である⁹⁾。

上記の動きに続いて、1987年には、未承認の薬にアクセスするための要件がFDAによって成文化され¹⁰⁾、そしてこれが2009年に「拡大アクセスプログラム(Expanded Access Program; EAP)」として改訂された¹¹⁾。これは終末期あるいは重篤な疾患の患者に、個別であれグループであれ、専門機関に承認される前の研究新薬へのアクセスを許可したものである。重篤な疾患では第III相試験段階のものが、生命を脅かされている患者では第II相試験段階のものが使用可能であるⁱⁱ⁾。これは国内開発中の研究新薬の治療的使用を基本とした制度で、開発企業が未承認薬を提供する（ただし企業が提供を承諾することが前提となる）。企業が未承認薬を有償にする場合はFDAの承認が必要であり、FDAはその際に臨床試験計画の提出を求める。2001年には市民請願(Citizen Petition)によって、患者が第I相試験段階の薬にもアクセス可能であるべきだという訴訟が起こったが、しかし法的解釈ではFDAにその裁量があるというのがこの時の結論であった⁷⁾。

2014年、EAPへの批判（主には時間がかかるこ

との批判）から、「未承認薬の治療を試みる権利(Right To Try)運動」が起こった。先のEAPではFDAが関わってくるが、すでに論じたように、RTTのポイントは終末期の患者がFDAを通さず治験薬にアクセスできることにある。その背景には患者への配慮のみならず、FDAの権力を小さくしたいという意図、あるいは米国の個人の権利尊重という思想的伝統があると考えられている。運動をうけてRTTはまず、州法として浸透していくことになる²⁾。ではここで州法としてのRTT法について詳しくみていこう。

4. 州法としてのRTT法

RTT法は2014年にコロラド州で成立したのを皮切りに、現在では41の州で認められている。以下でそれらの共通点と相違点について、Kearnsの論文²⁾に沿って簡単に整理しよう。

共通点としては次のようなものが確認できる。まず、一つの州を除いて、使用が許されるのは、最低でも第I相試験を行っている薬であるとされている。またほぼすべての州で、臨床試験中の薬であることも要件である。患者側についても条件があり、可能なすべての治療を試していること、当該の治療を医師から推奨されていないこと、インフォームド・コンセント(IC)を取得することなどが挙げられている。

これらに加えて重要なのは、コストは患者が負担する必要があること、保険適応外であることである。さらに企業は依頼されても提供する義務は明示されていない。これらのことから指摘できることは、RTT法は「患者が治療を要求する権利」を認めるものではあるが、「患者が治療を受ける権利」を認めるものではないということである。

続いて相違点としては、まず「終末期」につい

ⁱⁱ⁾ 最近では希少疾患の場合に限り第I相試験段階のものも検討可能となっている。

て共有された定義が存在しないことが挙げられる。「余命 6 か月～2 年」、「近い将来」「数か月で」「比較的短い期間で」「すぐに」「死が避けられない」など、州ごとに大きな幅と曖昧さがみられる。加えて州によっては、終末期の患者だけではなく、「意識がなくなった状態」「回復が難しい状態」「進行した」「植物状態」にある患者、「喫緊の生命を脅かす病」を得た患者も適用対象となっていることが注目される。しかしながらこれらの診断は、主治医あるいは第三者の立場にある医師が行うこととされている場合が多く、患者の自己申告で認められるようなものではない。時には州を超えてセカンドオピニオンを受けに行く場合もあるという。

州法としての RTT 法には、以下のような倫理的問題が指摘されている²⁾。まず、終末期の患者の場合、治療に対するリスクベネフィット評価がゆがんでいる可能性がある、という問題がある。終末期に関しては、評価可能な安全性のデータが限られているため、患者に情報を十分に伝えることは難しく、そもそも医師の側にもその評価には困難があると言える。このことは、適切な形で IC を取得することが非常に困難であることを意味する。実際のところ、2つの州では治験の IC フォームを使うことになっているが、それ以外の州では、IC で何を伝えたらよいのかという点について決まりはない。

二つ目に、州法としての RTT 法による治療が、他のヘルスケアの利用を制限してしまうという問題がある。16の州では、州の RTT 法に基づく治療を受けている間は、ホスピスケアが受けられない。また4つの州では、その期間にわたって健康保険が失効する上、治療が終わってからも6か月が経過しないと保険は再開されない。ユタ州では、

副作用が起こってもその対応には保険が適応されない。

歴史に話を戻そう。以上のような問題が指摘されながらも、なお RTT 法を求める声はあり、これを連邦法として成立しようという動きが生じた。2017年、民主党のジョー・ドネリーがこれを最初に紹介したところから議論が活発化し、本稿冒頭で述べたように2018年5月、上院で承認されることとなった³⁾。連邦法としての RTT 法の成立にいたるまでには、視聴者の同情を誘う(いわゆる「お涙頂戴」形式の) CM、報道などがテレビを通じて放送されたり、トランプ大統領自身も終末期にある患者と共に演説を行ったりした。まさしく聴衆の共感(Compassion)に訴える流れがあったと言えよう¹²⁾¹³⁾。

5. 連邦 RTT 法の課題

ここで改めて、CUに関するニューヨーク大学のワーキンググループ(New York University Langone Health working group on Compassionate Use and Pre-Approval Access: CUPA)の作成した声明に基づいて連邦 RTT 法と EAP の違いを整理しよう¹⁴⁾。連邦 RTT 法は EAP と異なり、(1) その申請に際して FDA や IRB の承認を必要としない。また、(2) 患者の IC を取得することを要求しているが、IC の必要要件、プロセスについては明示されていない。そして(3) 医療従事者は重大な過失、無謀、意図的な誤り、故意による不法行為に対してのみ責任を問われるとされている。さらに EAP が基本的に第 II 相試験を終えた薬へのアクセスを認めるのに対して、連邦 RTT 法は、(4) 第 I 相試験を終えた薬に対してもアクセス可能とされる。

製薬企業の側に課せられる条件にも違いがある。連邦 RTT 法においては(6) 企業に対する安全性報

告が義務付けられていない。さらに(7) 企業・スポンサーは、すべてにおいて免責されている。最後に(8) 企業は当の薬の提供を義務付けられてはいない。

RTT 法に対してはすでに様々な批判が提起されている。以下に主要なものを整理しよう。第一に、州法か連邦法かに関わらず、患者に誤った期待を持たせてしまうという問題がある。多くの患者は「研究と治療の誤解 (Therapeutic misconception)」を抱き、その治療の内容を誤解し、苦しむことになるかもしれない¹⁵⁾¹⁶⁾。第二に、実際のところ RTT 法が患者の未承認薬の利用に本当に結びつくのかについても疑問がありうる¹⁶⁾。多くの企業では、第 I 相試験段階の薬の提供は行っていない。というのも、もしそれを利用して有害事象が起こった場合、承認されないままに、開発にかかる莫大な費用が無駄になるからである。第三に、このような第 I 相試験段階の薬では、効果や有害事象に関する情報がほとんどないため、十分なインフォームドコンセントは不可能である。医師もまた、その治療の実施に責任を持たず、このような患者を引き受けないのではないかという疑問がある¹²⁾。

第四に、FDA を通さないとするれば、法の適応、コンプライアンスを誰が監視するのか、治療を行う医療機関、あるいは企業がこのような薬の臨床試験外使用に対してきちんと監視を行うことができるのかという問題が生じる¹⁴⁾。これらの問題に加えて、すでに論じたように州法の RTT ではホスピスケアやその他の医療的なサポート、医療保険の適応が RTT 法の利用に伴って制限される場合が多いが、連邦法においても同様の事態になる可能性が危惧される¹³⁾。さらに、RTT 法があることによって患者が臨床試験に参加したいと思わないようになり、エビデンスの構築が遅れるのではない

か (治験なしに薬を使用できるならわざわざ治験に参加するのは馬鹿馬鹿しいと考えるかもしれない)¹⁷⁾、FDA が弱体化するのではないか (さらにその結果として、薬の安全性・有効性の評価体制が弱められるのではないか)、といった問題も指摘されている¹⁸⁾。

6. 日本における人道的使用

すでに論じてきたように、RTT 法は人道的使用 (CU) の考え方に基づいている。この人道的使用の考え方は、日本においてはどのように理解されているだろうか。最後にこの点について見ていきたい¹⁹⁾²⁰⁾。

日本において人道的使用に該当するものとしては、保険外併用療養制度の拡大があり、これには3つの形式がある。一つ目に拡大治験 (日本版コンパッションネートユース) と呼ばれる制度があり、主たる治験に組み入れられない患者について、安全性の観点から許容される範囲まで拡大して治験を実施することができる。二つ目に国家戦略特区における保険外併用療養の拡充があり、そこでは新規の先進医療技術が承認される。

三つ目に、新たに創設された患者申出療養がある。これは治験や拡大治験、先進医療等でも対象とならない場合の措置として設計されたもので、国内未承認の医薬品を迅速に保険外併用療養として使用したいという患者の思いにこたえるため、患者からの申し出を起点として実施される保険外併用療養の仕組みである。この適用にあたっては、保険収載に向けた技術として、国において安全性・有効性を確認すること、とされている。とはいえ、患者申出療養の実施件数は施行1年半で4件にとどまっている。医療機関の負担軽減、質の高い相談体制の構築、さらに制度についての普及

啓発が今後の課題となっている。

以上のような様々な保険外併用療養制度とは別に、日本では承認医薬品の適応外使用の可能性もある⁹⁾。しかしこれについては、使用される医薬品自体はすでに販売承認されているため、人道的使用とは言えない（むしろオフラベルユーズと言える）。また社会的危機における未承認薬の緊急使用の可能性もあるがⁱⁱⁱ、これは対象となる患者が終末期にあるといった条件を満たさないため、やはり人道的使用には分類されない。先端医療での未承認薬使用の可能性（たとえば幹細胞治療など）についても同様であり、他に選択肢のない患者の治療を目的としたものではないため、人道的使用ではない。目的に応じた区別を理解することが、今後の議論の前提として重要であろう。

7. おわりに

本稿では米国の“Right to Try” 法案について、その歴史、制度および課題について簡単にではあるが議論の整理を行った。RTT 法が依拠する人道的使用の考え方は（まさにその名前にある通り）我々

ⁱⁱⁱ 国は「特例承認」として、国民の生命及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、その使用以外に適切な方法がなく、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。米国でも同様に Emergency use authorization の規定がある（これは Chemical, Biological, Radiological, Nuclear の毒性物質—CBRN 物質—に対する公衆衛生保護の強化のために設立されたものであり、緊急事態宣言のもとで、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）。しかし日本の制度整備はまだ遅れていることが指摘されている。たとえば最近では、東日本大震災と福島第一原子力発電所災害後に、事故後急性放射症候群の未承認薬の輸入に際して、未承認薬の緊急輸入を規制するスキームがないことが指摘された。

の道徳的な共感を呼ぶものであり、終末期の人々の切実な訴えに答えるべきだという意見を安易に切り捨てることは難しい。しかしながら歴史を見れば明らかなように、そもそも医療薬品の承認プロセスは様々な薬害事件への反省から生まれたのであり、その危険性を無視して単に薬へのアクセスへの道を闇雲に開くことが患者に対する「倫理的」態度ではないことは明らかである。加えて制度として考えれば、米国の場合、第一に EAP という制度が、第二に州法としての RTT 法がすでに存在していることを踏まえなければ、この法案の適切な評価は難しいだろう。また、同意の取得に関して大きな課題がありながら IC について実質的な対策が伴っていないなど、倫理的課題が未解決であることも含めて、その是非が検討される必要がある。

日本においても、RTT 法と同様の制度を望む患者がいるであろうと推測される。であれば、米国において RTT 法の連邦法としての成立に至った経緯について、その詳細を理解した上で、単に後追いつ的に同様の制度を要求するのではなく、日本の実態（日本の歴史、日本の制度、そして日本の課題）に照らした議論が今後なされていくことが望まれる。本稿が RTT 法の理解およびこれをめぐる議論の一つの足場となれば幸いである。

参考文献

- 1) Holly Fernandez Lynch, et al. 2018. “Promoting patient interests in implementing the federal right to try act”, *JAMA*, 320(9): 869-870.
- 2) Lisa Kearns, et al. 2017. “Who stands to benefit? Right to try law provisions and implications”, *Therapeutic Innovation & Regulatory science*, 51(2): 170-176.

- 3) Congress.gov. 2018. “TRICKETT WENDLER, FRANK MONGIELLO, JORDAN McLINN, AND MATTHEW BELLINA RIGHT TO TRY ACT OF 2017”, <https://www.congress.gov/crec/2018/05/22/CREC-2018-05-22-pt1-PgH4355.pdf> (Accessed 06/11/2018)
- 4) 古澤康秀・大室弘美・児玉庸夫・成川衛・古澤康秀. 2017. 『医薬品開発入門 第二版』じほう
- 5) Hay Michael et al. 2014. “Clinical development success rates for investigational drugs”, *Nat Biotechnol*, 32(1): 40-51.
- 6) 森本和滋. 2017. 「フランシスケルシー博士 (Frances O. Kelsey, MD, PhD) の生涯から教えられるもの：若き時代に醸成された使命感と責任感。」薬史学雑誌 52(1): 21-29.
- 7) Mary Jean Walker, et al. 2014. “Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: An argument for (Limited) patient obligations.”, *The American Journal of Bioethics*, 14(11): 3-15.
- 8) Patricia J. Zettler et al. 2014. “The Strange Allure of State “Right-to-Try” Laws”, *JAMA Internal Medicine*, 174(12): 1885-1886.
- 9) 寺岡章雄. 2012. 「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—」薬理と治療 40(10): 831-840.
- 10) 21 CFR Parts 312, 314, 511, and 514: New Drug, Antibiotic, and Biologic Drug Product Regulations. 1987, <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm120111.htm> (Accessed 11/07/2018)
- 11) Federal Register. 2009. Aug Thursday 13; 74(155). <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2009-08-13/pdf/E9-19005.pdf>. (Accessed 11/07/2018)
- 12) Alison Bateman-House, et al. 2015. “Right-to-try laws: Hope, Hype, and Unintended consequences”, *Annals of Internal Medicine*, 163(10): 796-797.
- 13) Alison Bateman-House, et al. 2018. “The Federal Right to Try Act of 2017: A Wrong Turn for Access to Investigational Drugs and the Path Forward”, *JAMA Internal Medicine*, 178(3): 321-322.
- 14) Statement on the Enactment of a Federal “Right to Try” Law from the NYU School of Medicine Working Group on Compassionate Use and Pre-Approval Access (CUPA), June 25, 2018 <https://med.nyu.edu/pophealth/sites/default/files/pophealth/CUPA%20statement%206.25.18.pdf> (Accessed 01/09/2019)
- 15) Jennifer Piel. 2016. “Informed Consent in Right-To-Try Cases”, *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 44 (3): 290-296.
- 16) Carrieri D, et al. 2018. “The ethical plausibility of the 'Right To Try' laws”, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 122: 64-71.
- 17) Steven Joffe, et al. 2018. “Federal Right-to-Try Legislation: Threatening the FDA’s Public Health Mission”, *The New England Journal of Medicine*, 378:695-697.
- 18) The Lancet. 2018. “Editorial: False hope with the Right to Try Act”, *The Lancet*, 391(10137): 2296.

- 1 9) 規制改革推進会議. 2017. 「医療・介護
WG 資料 患者申出療養制度の現状について」
<https://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/suishin/meeting/wg/iryoku/20171106/171106iryoku02.pdf>
(Accessed 01/09/2019)
- 2 0) 厚生労働省. 2017. 「保険外併用療養費制度について」
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/20170925.pdf> (Accessed
01/09/2019)