

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860353

研究課題名(和文) 未承認薬へのアクセスに関する制度(コンパッションエート・ユース制度)についての研究

研究課題名(英文) Research on compassionate use program from a quality management perspective

研究代表者

宮路 天平(Miyaji, Tempei)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：70709568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：コンパッションエート・ユース制度(CU制度)とは、重篤な疾患の患者や既承認の代替薬がない患者の救済を目的として、公的に未承認薬へのアクセスを可能にし、倫理的見地から一定のルールのもとに例外的に未承認薬の治療目的での使用を認める制度の一般的な総称である。本研究では、未承認薬へのアクセスを運用する上で、重要となる未承認薬の品質マネジメント体制や安全性の評価体制について、米国のCU制度下での医療用大麻(Medical Cannabis)の運用体制を事例研究として調査した。品質マネジメントの体制整備については、患者支援団体が率先し第三者認証制度を確立させ、標準化への取り組みを行っている状況であった。

研究成果の概要(英文)：The compassionate use (CU) program is a system that allows official access to unapproved drugs for the purpose of treatment of patients with serious diseases or patients without approved alternative drugs. It allows exceptional use of unapproved drugs for therapeutic purposes under a certain rule from an ethical point of view. The quality management and safety report system is critical for operating CU program safely. This research investigated the operation of medical cannabis under the CU program in the United States from a quality management perspective as a case study. The patient advocacy groups have taken the initiative, establishing a third-party certification system in terms of the standardization of cultivation, manufacturing, laboratory test and distribution of medical cannabis.

研究分野：臨床データマネジメント、品質マネジメント、レギュラトリーサイエンス

キーワード：コンパッションエート・ユース制度 CU制度 未承認薬 カンナビノイド 医療用大麻 品質管理 品質
マネジメント レギュラトリーサイエンス

1. 研究開始当初の背景

コンパッションート・ユース制度 (Compassionate Use program: CU 制度) とは、重篤な疾患の患者や既承認の代替薬がない患者の救済を目的として、公的に未承認薬へのアクセスを可能にし、倫理的見地から一定のルールのもとに例外的に未承認薬の治療目的での使用を認める制度の一般的な総称である。狭義では、適格規準を満たさず治験に参加できない患者に対して、治験の最終段階や、治験終了後から薬事承認までの審査期間に治験薬 (未承認薬) にアクセスできる制度として認識されており、本邦では 2016 年より正式に「拡大治験」として運用が開始されている。米国では、Investigational New Drug (IND) 申請を受諾する形で、未承認薬への拡大アクセスの制度を運用してきた長い歴史があり¹、現在、FDA は正式には“Expanded Access”と称して制度の運用を行なっている²。過去には、規制物質法 (Controlled Substance Act) のスケジュール I に指定されている指定植物に対する医療的アクセスも、CU 制度として運用してきた歴史もあった。“Compassionate”には、「人道的」、「哀れみ深い」、「思いやり」といった意味が含まれており、運用の歴史からも CU 制度は広い概念として捉える事ができる。

2. 研究の目的

本研究では、未承認薬へのアクセスを運用する上で、重要となる未承認薬の品質マネジメント体制や安全性 (有害事象報告) の評価体制について、CU 制度の事例研究を通して、海外での運用体制を調査することを目的とした。

(1) 事例研究の対象の選定

本研究では、米国における CU 制度下での医療用大麻 (Medical Cannabis) の運用体制を事例研究の対象として選定した。選定根拠としては、以下の理由により、医療用大麻を、CU 制度の事例研究としてあげるテーマに選定した。

大麻 (Cannabis) の薬学・生理学的研究は、1964 年に主たる薬理成分である delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) が同定されて以来³、そのレセプターである CB1 および CB2、内因性カンナビノイドである anandamide や 2-Arachidonoylglycerol (2AG) が発見され、徐々に大麻の作用機序が解明されてきているものの、国際的には禁止薬物として規制されてきた歴史があり、臨床研究が制限されてきた状況がある。

一方で、患者による大麻の医療目的での使用を求める声は強く、米国でも 1970 年代から現在にかけて、医療用大麻へのアクセスを CU 制度下で運用していた。

本邦では、大麻は大麻取締法第 4 条によ

って、医療用途の使用が禁止されており、臨床開発も行われていない。

本邦でもがん患者や患者支援団体などから、医療用大麻の使用権利を求める声があるが⁴、本邦では、学術的にも政策的にも本課題を取り上げて、十分に議論がなされていない。

医療用大麻の問題は、我が国のいまだ満たされていない医療ニーズ (Unmet medical needs) にあたり、医療・福祉政策上、早急に議論しなければならない課題であると言える。

3. 研究の方法

本研究は、主に文献調査により情報収集を行った。情報源としては、PubMed, CiNii books, Clinical Trials.gov、医学中央雑誌、国会図書館、国立公文書館、外交史料館、国会会議録検索システムなどのデータベースや FDA、州政府、カンナビノイドに関連する学術団体および患者団体などが運用しているウェブサイトを利用しての情報収集を行った。また、CU 制度のステークホルダーである医師、薬剤師、検査技師、研究者および患者支援団体などからも、資料の提供を受けた。

米国における医療用大麻の CU 制度の事例研究を始めるにあたり、日本における規制の歴史および状況についても予備調査を行った。

米国における事例研究については、FDA の政策以外にも、複数の州の州法によって運用されている CU 制度が存在していたため、州法による運用事例の調査については、全米で最初に制度の導入を行ったカリフォルニア州の事例を中心に調査した。

4. 研究成果

(1) 日本における医療用大麻の規制の調査

初版日本薬局方 (1886 年公布) から第 5 改正日本薬局方 (1932 年公布) までは、大麻由来の医薬品として、1) 印度大麻草、2) 印度大麻エキス、3) 印度大麻チンキの 3 つが薬局方に記載されていた。しかしながら、1948 年に制定された大麻取締法第 4 条第 2 項第 3 項⁵において、大麻から製造された医薬品の人への施用は例外なく禁止され、1951 年に公布された第 6 改正日本薬局方では、上記 3 つの医薬品は、削除されることになった。人を対象としない基礎研究については、第 4 条の対象とならないため、厚生労働省の許可を受ければ、大麻を用いて研究を行うことができる。またカンナビノイド (合成を含む) の基礎研究については、文部科学省および日本学術振興会などの公的助成金を受けて多数実施されている。一方、人を対象とする臨床試験は、第 4 条が適応されるとして、医療用大麻を含め、Nabiximols などの大麻から製造された医薬品は、試験を行うことができず、いわゆる「死の谷」が存在している。

(2) FDA による CU 制度の運用

米国においては、大麻は、国際条約である「麻薬に関する単一条約」(1961年)の米国における国内実施立法の「規制物質法 (Controlled Substances Act)」によって、Schedule I に指定され、依存性が高く医療的価値が認められていない物質として、取り締まりの対象となっている。一方で、1976年には、緑内障の患者が、治療目的での大麻の使用を訴え、連邦裁判所がそれを認める形で、FDA が The Compassionate Investigational New Drug (IND) program として、公的に大麻の供給を行う制度を開始していた。1991年までに 30 名程度の患者がプログラムに参加されたとされており、1992年に参加者の募集が終了している⁶。供給の方法は、メキシコ原産の大麻品種を、ミシシッピ大学の約 2.5 ヘクタールの畑で栽培し、National Institute on Drug Abuse (NIDA) の監視を受けながら、ノースカロライナの Research Triangle Institute (現在の RTI International) で加工、梱包されたものが供給されていた。患者の証言によると、決められた時期に供給されないことがしばしばあり、また、供給された大麻は、古いものや種子や小枝が混じっており、品質的には低いようであった^{6,7}。

(3) 州法による CU 制度の運用

CU 制度の制定状況

1990年代後半以降は、FDA の制度としてではなく、州法により医療用大麻の CU 制度を整備し、複数の州で運用が始まっていた。1996年にカリフォルニア州で最初に CU 制度ができ、その後、1998年にはオレゴン州、ワシントン州、アラスカ州などの西海岸の州で制定され、2000年代に入ってから、西部や東部の州に広まり、2017年3月時点では、28州とコロンビア特別区で運用がなされていた。(州によっては、Cannabidiol (CBD) 製品のみを対象とした州法を定めており、今回の集計からは除外した。)

対象疾患としては、がん、HIV/AIDS、悪液質、慢性疼痛、緑内障、多発性硬化症、嘔気・嘔吐、てんかんを対象としている州が多く、州によっては、医師が大麻の医療用途が適切と判断した症状を認める場合もあった(カリフォルニア州やニュージャージー州など)。

カリフォルニア州の制度を例に、法律的位置付けの事例をあげると、カリフォルニア州法は、29 規則 (code) で構成されており、健康と安全に関する規則 (Health and Safety Code) の規制物質法違反と罰則規定を定めた章 (Division 10. Uniform Controlled Substance Act, Chapter 6. Offenses and Penalties) の中に大麻の規制に関する条文 (Article 2. Marijuana) があり、その中で “Compassionate Use Act (11362.5.)” として、規定がなされている。

条文では、「(B) 医師の推薦により医療目的で大麻を手に入れ使用する患者およびその

主たる介護者は起訴や法律の制裁を受けないものとする。」として、処罰の対象から除外することで、患者による医療目的での大麻へのアクセスを容認している。また、医師への配慮を示す条文として、「(c) 州内の医師が医療目的での大麻使用を患者に推薦した場合でも、罰せられたり権利や名誉を否定されたりしない。」の文言が盛り込まれている。また、「(C1) 医療大麻を必要とする全ての患者が安全で低廉な価格で大麻の配布を受けられる機会を提供する計画の実施を、連邦政府および州政府に促すこととする。」として、供給システムの確立を求める条文がある一方で、「(D) 大麻所持に関する 11357 条 (処罰) および大麻栽培に関する 11358 条は、医師の書面や口頭による推薦や承認を得た治療中の患者や患者の主たる介護人が治療のために所持・栽培する場合には、適用されない。」として、患者もしくは介護者が、セルフメディケーションとして大麻を栽培し、所持することを容認している。医療用大麻は医薬品ではなく、当時、品質マネジメントや安定した供給システムが確立していなかった背景の中で、患者の医療目的での大麻へのアクセスを保証するための方法として、自己栽培を認めている点は特記すべき試みであり、まさに「コンパッションエート・ユース」の精神が表されている内容であった。

品質マネジメントの取り組み

品質マネジメント体制については、全米レベルでは患者団体である Americans for Safe Access (ASA) が中心となり American Herbal Products Association と American Herbal Pharmacopoeia の協力のもと、“Patient Focused Certification (PFC)” として、医療用大麻の栽培 (Cultivation)、Manufacturing (製造)、成分分析 (Laboratory)、流通 (Distribution) を、標準化し、それに携わる事業者に対しての第三者認証制度を構築し、2015年頃から、運用を開始していた。同時に監査官や行政官向けのプログラムガイドの提供や医療従事者向けの教育プログラム「Cannabis Care Certification (CCC)」を展開しており、CU 制度の運用に関わるすべてのステークホルダーに対しての品質マネジメントの取り組みが患者団体より率先してなされている状況であった⁸。また、ASA は、患者の視点から各州の CU 制度の運用状況を評価し、行政に対してモデルとなる法令案の提供も行っている⁹。

成分分析における品質管理

PFC の Laboratory standard では、主たる有効成分である THC および CBD を含むカンナビノイド 8 種類を検査対象としている。検査機関によっては、カンナビノイド以外にも、有効成分とされるテルペノイドや安全性の評価項目として重金属、残留農薬、カビなど

の微生物の含有量の検査を行っている。大麻草に含まれるテルペノイドは、120種類以上あると言われており、その中でも、-Pinene、-Myrcene、Linalool、Limonene、-Caryophyllene などについては、テルペノイド単体としての薬理作用の他も、カンナビノイドとの相乗効果が期待されており、カンナビノイド研究領域の用語として、“Entourage effects”¹⁰と呼ばれ、研究対象となっている。テルペノイドの種類および含有量の検査は、カンナビノイドの検査と並んで医療用大麻の品質を評価する上で重要な検査となっている。

有害事象報告の体制

1976年からFDAによって運用されていたCompassionate Investigational New Drug (IND) programでは、2002年には、そのサバイバーである4名の患者に協力を得て、長期使用にかかる有効性と安全性の評価を行った研究が報告されていた⁶。

州法での有害事象の報告体制については、ディスペンサリー（医療用大麻の供給所）に対して、PFCのDistribution standardにおける認証条件では、医療用大麻の使用に伴う有害事象の報告と記録に関するポリシーを定めるべきとしており、有害事象が発生した患者の身元、報告者、疑われる品種や製品、有害事象の内容を最低限記録すべき項目に挙げている。また、保健局および主治医に報告する手順を定めるべきとしている。今回の調査では、医療用大麻に特化し、標準化された有害事象報告フォームや報告システムは確認できなかった。規制当局への報告については、医薬品全般の有害事象報告システムであるFDA's Adverse Event Reporting System (FAERS) を通しての報告は可能とみられるが、医療用大麻の使用患者のレジストリーの構築と並んで、有害事象報告体制の確立が、今後も大きな課題となると思われる。

医療用大麻使用患者に対する疫学調査については、近年報告が増えてきており、医療用大麻を使用するがん患者における医療機関での死亡割合は、非使用者に比べ、有意に低い (Odd ratio 0.41 (95%CI: 0.38 - 0.44) 報告¹¹や、医療用大麻のCU制度を定めている州は、CU制度を定めていない州と比べて、オピオイドのオーバードーズによる死亡率を有意に低くさせた (-24.8%, 95%CI: -37.5% - -9.5%; p=0.003)¹²などの報告があった。患者の個別の有害事象の報告体制を確立させるとともに、各州のCU制度の安全性の評価および大規模な疫学調査を継続して実施する必要があると思われる。

(4)まとめ

米国では、医療用大麻のアクセスについては、FDAおよび州法の2つのCU制度が存在しており、現在では複数の州の州法によって運用がなされている。品質マネジメントの体制

整備については、患者支援団体らが率先し第三者認証制度を確立させ、標準化への取り組みを行っている状況であった。

<引用文献>

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. Food and Drug Administration. Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - Questions and Answers. 2016. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm351261.pdf>

Gaoni Y and Mechoulam R. "Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish". J Am Chem Soc. 1964;86 (8): 1646-1647.

NPO 法人医療大麻を考える会. 山本医療大麻裁判.

http://iryotaima.net/wp/?page_id=2689

総務省法令データ提供システム. 大麻取締法.

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23H0124.html>

Russo E et al. Chronic Cannabis Use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An Examination of Benefits and Adverse Effects of Legal Clinical Cannabis. J Cannabis Ther. 2:1,3-57

Randall, R. C., and A. M. O'Leary. 1998. Marijuana Rx: The patients' fight for medicinal pot. New York: Thunder's Mouth Press.

Patient Focused Certification. <http://patientfocusedcertification.org/>

Americans for Safe Access. State by State Analysis. http://www.safeaccessnow.org/state_by_state_analysis

Russo E. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1344-64.

Vin-Raviv N et al. Marijuana use and inpatient outcomes among hospitalized patients: analysis of the nationwide inpatient sample database. Cancer Med. 2017 Jan;6(1):320-329.

Bachhuber MA et al. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. JAMA Intern Med. 2014 Oct; 174(10): 1668-1673.

〔雑誌論文〕(計2件)

Tempei Miyaji, Michiyuki Nagasawa, Takuhiro Yamaguchi and Kiichiro Tsutani. Tackling the Pharmaceutical Frontier: Regulation of Cannabinoid-Based Medicines in Postwar Japan. January 2016, 1(1): 31-37. 査読有
DOI: 10.1089/can.2015.0011

宮路天平, 山口拓洋, 津谷喜一郎. Cannabinoid-based medicines の歴史と本邦における規制について. 薬史学雑誌. 2014;49(2):234. 査読なし (Proceedings)
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dt3hisph/2014/s04902/014&name=0234-0234j&UserID=133.11.102.2>

〔学会発表〕(計2件)

宮路天平, 山口拓洋, 津谷喜一郎. 米国における医療大麻のコンパッショネート・ユース制度の歴史. 日本薬史学会 2015 年会. 2015 年 11 月 21 日. 奈良春日野国際フォーラム (奈良県・奈良市)

宮路天平, 山口拓洋, 津谷喜一郎. Cannabinoid-based medicines の歴史と本邦における規制について. 日本薬史学会 2014 年会. 2014 年 11 月 22 日. 九州大学医学部百年講堂 (福岡県・福岡市)

〔その他〕

「コンパッショネート・ユース制度に関する勉強会」(成果報告を含む). 2017 年 6 月 11 日. 東京大学医学部附属病院 (東京都・文京区)
http://ctdm.umin.jp/information_20170611_seminar.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮路 天平 (Miyaji, Tempei)
東京大学・医学部附属病院・特任助教
研究者番号: 70709568