

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

国内未承認医薬品に関する調査研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 黒川 清

平成16(2004)年3月

国内未承認医薬品に関する調査研究班

主任研究者	黒川 清	東海大学総合医学研究所
分担研究者	生駒 英信	日本製薬工業協会
	市川 家國	東海大学医学部
	久保田 潔	東京大学医学部
	小林 利彦	米国研究製薬工業協会
	西條 長宏	国立がんセンター
	藤原 康弘	国立がんセンター
	矢部 普正	東海大学医学部

目 次

<本文>

	頁
1 はじめに	1
2 Off-label useに関する実態調査－日米の比較－	3
2-1 具体的事例の検証	3
2-1-1 造血細胞移植領域の実態の日米比較	3
2-1-2 抗がん剤及びがん支持療法薬に関する 日米の承認内容の比較	5
2-2 日米の違いの要因	6
2-3 考察－医療保険制度を中心に－	9
3 Off-label useに対する考え	12
3-1 臨床家の立場から	12
3-1-1 基本的認識	12
3-1-2 具体的方策	12
3-2 製薬企業の立場から	14
3-3 考察	15
4 提言	17
日本ではOff-label useを可能にするためには－課題と方策－	
5 おわりに	19

<資料>

表 1	日米の抗がん剤の承認効能・効果の比較	一覧
表 2	日米の抗がん剤の承認効能・効果の比較	がん種別
表 3	Off-label useの承認取得検討対象薬剤	
図 1	USP DI process	
図 2	Off-label submission	

1 はじめに

20世紀のパラダイムであった「世界戦争、科学と技術の驚異的な進歩、医学医療の進歩」は、100年間で世界のあり方、生活のあり方をすっかり変えた。世界人口は16億から60億をこえ、衛星中継で世界中の出来事がライブで見られ、簡単に外国へいける。近代工業化と都市生活は生活習慣を大きく変え、日本の平均余命は40から80年へと倍になった。このような世の中を100年前の誰が予想できたのだろうか。

人類の病気への戦いの中心は感染症であり、本邦でも疾病構造は50年前の結核等の感染症が主な死因であった。しかし、いまやがんと生活習慣に基礎を置く「生活習慣病」が主要な疾患となった。世界に誇る日本の国民皆保険制度はこのような社会と疾病構造の変化、たゆまずに進歩する医学、医療技術、新しい薬剤の発見開発とともに、21世紀のパラダイム「人口増加、環境問題、南北格差問題」と基調として動く、情報と交通の進歩による国境と時間を超えた新しい「グローバルゼーション」の時代にどう整合するのか。世界一の高齢社会となったアジアの日本はどのような国家を目指すのか。バブルの後の「失われた15年」の日本では、経済の低迷とともに社会基盤としての医療制度、社会保障制度等は大きな改革が待たなしである。

一方で、国民の医療への期待は膨らみ、医師も国民も世界の最新医療情報にもアクセスできる。そこから新しい課題が出てくる。なぜ、日本では最新の薬剤が使えないのかという素朴な疑問である。日本人の死因の30%を占める「がん」治療も日進月歩であり、「世界標準」としての治療が経済大国の日本で使えないのかは、国民からの、そしてこれらの患者を担当する医療人すべての当然の疑問であろう。これは主としてそれぞれの国が内包する歴史的、社会的背景を反映する医療制度の違いである。

昭和36年に導入された日本の国民皆保険医療制度は当時の社会構造、疾病対策としてきわめて画期的なものであった。その後も成長する経済に支えられ、医学、医療技術の進歩を受け入れつつ「どこでも、誰でも、いつでも」の医療を提供する国民の健康増進に大いに貢献した。しかし、社会の変革、経済構造と国際情報社会への変革の時代に大きな転換期を迎えている。日本の医療レベルは世界有数といわれる中でなぜ、そのような批判が生じて来るのか、そもそもそのような批判は妥当なものなのかなどについて検証を試みるのがこの研究の最初の目的。

この研究では、がん化学療法に焦点をあわせて、現在の国際的標準になっている米国での現状と、日米で受けられる治療の実態について調査、検討し、米国で使用

されているにもかかわらず、本邦では臨床的に使用できない薬剤について抽出、検討し、その理由等について解析する。その結果を踏まえて現在のわが国の医療制度の枠組みで、これらの国際標準のがん治療薬の使用を可能することを目標とするものである。

さらに、このような検証を通じて明らかになった事実をもとに日本の医療制度が内包する問題について、検討し、さらにはその対応と改革への方策についても検討を加えたい。

2 Off-label use に関する実態調査—日米の比較—

2-1 具体的事例の検証

2-1-1 造血細胞移植領域の実態の日米比較

造血細胞移植は予後不良の白血病、悪性リンパ腫を始め、重症再生不良性貧血、先天性免疫不全、一部の先天性代謝異常に対する根治的治療として、国内で広く行われている。日本造血細胞移植学会の平成 15 年度の全国調査報告書によれば、1991 年から 2002 年までに国内の 361 の移植チームによって行われた造血細胞移植例は 19726 例に達している。造血細胞源として非血縁臍帯血バンクが整備され、従来は同種造血細胞移植の適応とされなかった高齢者においてもミニ移植の開発により移植が行われるなど、今後も移植症例の増加が見込まれている。

先進的治療のモデルとして発展してきた造血細胞移植においては、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) やサイトメガロウイルスを始めとする重症ウイルス感染症などの合併症の頻度が高く、かつ致命率も高いことが知られている。これらの合併症に対する予防あるいは治療としては国内で承認された医薬品のみで対応することはしばしば困難であるため、多くの未承認医薬品の投与 (off-license use) や、承認された医薬品の適応外使用 (off-label use) が行われている。本稿ではこれらの現状を調査し、造血細胞移植領域での適応外使用の問題点について述べる。

1997 年に国外で開発されたミニ移植は、前処置関連毒性の軽減によって、高齢者や種々の臓器障害を有する患者においても造血細胞移植が可能であるために、わが国でも急速な症例数の増加につながった。このミニ移植の前処置薬剤の中心的役割を果たし、成績の向上に大きく寄与しているのがリン酸フルダラビン (商品名フルダラ) である。リン酸フルダラビンは 2000 年 4 月の薬価収載、販売開始となったが、効能・効果は「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」とされているものの、本来の適応をはるかに上回る症例において移植前処置薬剤として用いられている。

造血細胞移植学会の抄録からリン酸フルダラビンを含む演題数を調査すると、1999 年にはわずか 2 題であったが 2000 年には 14 題、2001 年には 34 題、2002 年には 59 題、2003 年には 91 題と急増している。これらの演題のほとんどは成人領域のミニ移植であり、いずれも移植前処置薬剤として投与されている。2003 年の日本血液学会・日本臨床血液学会合同総会の抄録からリン酸フルダラビンを含む演題は 31 題あり、このうち本来の適応症である慢性リンパ性白血病に投与されている演題は 3 題のみであり、ミニ移植の前処置薬剤として投与されているのが 19 題、その他は

基礎的研究や本来の適応でない悪性リンパ腫への投与成績の演題であった。また医学中央雑誌におけるリン酸フルダラビンを含む和文論文は35編あるが、本来の適応である慢性リンパ性白血病についての論文は11編、ミニ移植の前処置についての論文が10編、基礎研究や他の疾患に対する治療研究が14編であった。

現在公に進行している臨床研究では、平成14年度厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）「骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植の開発」（高上洋一班長）において、リン酸フルダラビンをプロトコールに組み入れた治療研究が進んでいる。また、リン酸フルダラビンはミニ移植以外の造血細胞移植においても、従来の放射線全身照射（total body irradiation; TBI）あるいは放射線胸腹部照射（thoracoabdominal irradiation; TAI）に代わる拒絶予防効果を期待され、小児の再生不良性貧血の前処置として用いられるようになってきている。成長発達段階にある小児では、放射線照射量の減量によって移植後の生活の質が向上するため、全国規模のプロトコールスタディとして採用される動きとなっている。

リン酸フルダラビンの調査に限れば、米国での使用状況と日本での使用状況は共通点が多い。造血細胞移植の領域では米国のシアトルグループが常にリーダーシップを取り、世界がそれに追随したという歴史があるが、日本でも米国の造血細胞移植の潮流に従って治療研究が進んでいるという側面は否定できない。その点で、米国と日本で種々の共通点が存在するのは当然と言える。

米国における血液学会の代表である American Society of Hematology (ASH) の Abstract を見るとミニ移植がほとんど行われていなかった1997年と1998年のリン酸フルダラビンを含む演題数はそれぞれ70および88であったが、ミニ移植の有用性が認められた後は急増し、2001年には257、2002年には307、2003年には321に至っている。米国でのリン酸フルダラビンの適応は「少なくとも1つのアルキル化剤を含む治療に反応がない B-cell 型慢性リンパ性白血病」とされ、また「未治療例や治療抵抗性でない例における有用性は確立していない」と、日本にも増して適応症は狭い。しかしながら2003年を例にとれば、慢性リンパ性白血病に対して投与した演題数は104と32%であるのに対し、ミニ移植の前処置として用いた演題数は169と53%に上っており、適応外使用が中心になっている。

以上はリン酸フルダラビンを例に日米の適用外使用の実態を紹介したが、本来の適応症以外にさらに有用な投与方法が開発された場合には、日々の患者の治療内容に積極的に反映されているのが現状である。この際、散発的に治療研究が進められるのではなく、臨床データの蓄積が確実に集積されるための体制を確立し、患者の利益を最優先して治療が進められるべきであるが、この点に関しては、日本と米国の医療現場の状況には大きな違いがある。その違いの要因については2-2において考

察する。

2-1-2 抗がん剤及びがん支持療法薬に関する日米の承認内容の比較

「欧米において承認されていて日本で承認されていない抗がん剤が多い」との批判を患者、マスコミのみならず医師からも良く耳にすることから、日米の抗がん剤及び支持療法薬について調査時点（2003年10月）におけるFDA（米国食品医薬品局）で承認されている抗がん剤リスト¹にもとづき、承認の有無と承認されている効能・効果についての日米比較を行った（表1）。

その結果、米国で承認されている133品目（うち支持療法薬22品目）のうち、日本において製品自体が承認されていない医薬品が60品目（うち支持療法薬11品目）であった。この60品目のうち類薬の日本国内承認があるものが15品目（うち支持療法薬3品目）あった（Aldesleukin（日本承認類薬はセルモロイキンとテセロイキン）、BCG LIVE(TICE strain)（日本承認類薬はBCGとBCG・コンノート株）、Carmustine（日本承認類薬は塩酸ニムスチン（ACNU））、Dolasetron mesylate（日本承認類薬は塩酸グラニセトロン他多数）、Estradiol tablets（日本承認類薬はエチニルエストラジオール）、Esterified estrogen tablet（日本承認類薬はエチニルエストラジオール）、Etoposide Phosphate（日本承認類薬はエトポシド）、Letrozole（日本承認類薬はアナストロゾール）、Leucovorin injection（日本承認類薬はレボホリナートカルシウム）、Lupron Depot 4 month（日本承認類薬は酢酸ゴセレリン（3ヶ月製剤））、Levothyroxine sodium（日本承認類薬は）Lomustine（日本承認類薬は塩酸ニムスチン（ACNU））、Megestrol acetate（日本承認類薬は酢酸メドロキシプロゲステロン）、Sargramostim（日本承認類薬はミリモスチム）、Zoledronic acid（日本承認類薬はパミドロ酸二ナトリウム））。

効能・効果の書きぶりをみると、米国のそれ（INDICATIONS AND USAGE）が記述的な内容（簡単な診療ガイドライ的な記載：投与対象の条件付けが非常に厳しい）であるのに対して、日本のそれは癌腫名单独で記載されていることが大半で対照的であった。日本の添付文書では、使用上の注意において投与対象に関する記載がなされている抗がん剤を若干みとめたが、いずれも米国の効能・効果ほどの豊富な内容ではなかった。

さらに米国の効能・効果を分析したところ、臨床現場で“いわゆる標準的治療”として使用されている併用療法などで使用されている抗がん剤が、当該疾患に関するFDAの承認を持たない（効能・効果において当該治療法、当該疾患の記載が全く無い）事例が多数あることが判明した。そこで、米国国立がん研究所が作成して

¹ (<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>)（一般名順）

いるPDQ (Physician Data Query) を標準的治療法の一例とみなし、PDQ内 (<http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/types/>) で言及されている各種癌腫の治療に用いられる抗がん剤について、FDAの承認の有無と日本の厚生労働省の承認の有無を比較してみた(表2)。興味深いことにPDQでキードラッグに近い形で言及されているもの(表中では◎で表示)と単に単語の記載の見られるもの(表中では○で表示)いずれについても、日本の承認癌腫数の方がFDAの承認癌腫数に比して多い事例が多いことが明らかとなった(○は「承認あり」、—は「製品は別の効能・効果で既承認だが、当該効能・効果には承認なし」、未承認は「製品自体が当該国に存在しない」の意)。たとえば、膀胱癌、腎盂・尿管移行上皮癌に対しての標準的治療のひとつと考えられているM-VAC療法を構成するメトトレキサート、ビンブラスチン、アドリアマイシン、シスプラチンの4剤全てについてFDAの承認は存在しない。このため、米国における膀胱癌等の治療ではM-VAC療法は適応外使用とみなされてはいる。しかしながら、保険診療として使用できないなどという実態は存在しない。

一方、本邦では、米国同様M-VAC療法については薬事法上の承認が無く、さらに保険審査等において査定の対象となり保険診療下で同療法を実施できないことがあるという対照的な状況にある。(ただし、平成16年1月30日M-VAC療法は日本での承認が得られた)この他にもFDAの承認の有無が保険診療になんら影響を与えていない例は米国には多数存在し、たとえば非小細胞肺癌及び小細胞肺癌の治療においてキードラッグとなるプラチナ系抗がん剤のシスプラチンとカルボプラチンのいずれについてもFDAの承認は存在しないが診療においての不都合は全く発生していない。

2-2 日米の違いの要因

日本において適応外使用問題を生んでいる背景には、①抗がん剤の承認審査(最初の承認のみならず、いわゆる“一変”申請(効能・効果、用法・用量等の追加申請)の承認も含む審査)に要する時間が長いこと、②申請主義(製薬企業からの申請が無い限り承認審査は始まらない)、③薬事法にもとづく承認と保険診療が1対1で運用されていることの3つが直接的要因として想定される。しかしながら、①については、最近のデータを分析するかぎり²全く当てはまらない。すなわち平成9年

² (Fujiwara, Y., Effect of reforms to new drug application review in Japan.

ASCO(American Society for Clinical Oncology) News 14:21, 2002; 小野俊介,「日本における新医薬品の承認審査期間」医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.14 2003年12月 (<http://www.jpma.or.jp/opir/research/article14.html>)

7月の国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（日本版FDAと呼ばれている；平成16年4月より独立行政法人医薬品医療機器総合機構に移行）設立以前において申請された抗がん剤及び支持療法薬の承認審査期間（申請から承認までの期間）は中央値32.3ヶ月であったのに対して、平成9年7月以降に申請されたものの承認審査期間中央値は13.9ヶ月と大幅な改善となっており、これはFDAの同様の統計と比較しても遜色ないものである。

②も直接的要因のひとつであることは事実である。すなわち、有害事象発生のリスクが高い抗がん剤開発において、市場での売り上げの期待できない患者数の少ない疾患に関する薬剤開発（とくにそれが効能・効果等の“一変”申請である場合）を、社会貢献という理由だけで臨むことは、企業にとって経営リスクが高いと判断され、敬遠されることは容易に予想がつく。

しかし、日本の適応外使用問題を生んでいる最大の直接的要因は上記③、保険診療を巡る問題である。すなわち、保険医療機関及び保険医療費担当規則（昭和32年4月30日 厚生省令第15号）第18条「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については、厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」、同規則第19条「保険医は、厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法（昭和35年法律第145号）第2条第7項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては、この限りでない。」となっており、この規定に従うと、「厚生大臣（厚生労働大臣）の定める医薬品」すなわち薬価基準に記載されている医薬品以外を保険診療においては使用できず、加えて、それらの医薬品は薬事法の承認のある適用（効能・効果、用法・用量）の範囲内でしか保険診療（薬剤費の保険償還）はみとめられないことが抗がん剤の適応外使用を生んでいる大きな要因なのである。すなわち、ある医薬品が我が国において、ある効能・効果と用法・用量で承認されている中で、別の効能・効果あるいは用法・用量について、（国内外を問わず）複数のランダム化比較試験（対象患者数の少ない疾患においてはシングルアームの第Ⅱ相試験でも治療体系は一変する）で、その製品を用いた治療成績が既存のものを上回ることが示されたとしても、当該効能・効果あるいは用法・用量について薬事法上の承認が無いという理由により、当該製品の使用は適応外使用とされ、我が国の保険診療システムにおいては許容されない治療方法となる。抗がん剤のような副作用の強い薬剤では、臨床治験の際には対象疾患が限定されることが多く、海外の権威ある学術雑誌に有用性が掲載されている抗がん剤であっても、治療に制限が加わることは少なくない。抗がん剤の使用に際しては、整形外科、泌尿器科、皮膚科、眼科、脳神経外科、小児科等の患者数の少ない診療科（あるいは癌腫）においてこの問題は深刻である。例えば小児に

においては治験そのものが困難であることから、国内で承認されている静注用抗がん剤の39医薬品のうち小児の適応が明記されている医薬品は7品目にとどまっており、実際の治療の場において様々な問題が生じている。

一方、米国においてはFDAの承認（日本における薬事法にもとづく承認に相当）は保険診療と1対1対応となっていない。これは法律上の規定として存在する。すなわち米国における公的健康保険であるMedicareならびにMedicaidの運用を規定しているSocial Security Act³ Title XVIII Sec 1861 (t) においてはFDAで承認された効能・効果以外についての医薬品の使用（但し、なんらかの効能・効果で当該医薬品はFDAの承認を有している必要がある）への保険償還を認める記述が明確になされているのである。以下に当該部分を原文のまま抜粋する：

(B) In subparagraph (A), the term “medically accepted indication”, with respect to the use of a drug, includes any use which has been approved by the Food and Drug Administration for the drug, and includes another use of the drug if—

(i) the drug has been approved by the Food and Drug Administration; and

(ii)(I) such use is supported by one or more citations which are included (or approved for inclusion) in one or more of the following compendia: the American Hospital Formulary Service-Drug Information, the American Medical Association Drug Evaluations, the United States Pharmacopoeia-Drug Information, and other authoritative compendia as identified by the Secretary, unless the Secretary has determined that the use is not medically appropriate or the use is identified as not indicated in one or more such compendia, or

(II) the carrier involved determines, based upon guidance provided by the Secretary to carriers for determining accepted uses of drugs, that such use is medically accepted based on supportive clinical evidence in peer reviewed medical literature appearing in publications which have been identified for purposes of this subclause by the Secretary.

ここでまず注目すべきことは、抗がん剤の薬剤費保険償還にあたって、American Hospital Formulary Service Drug Information（略称 AHFS DI、毎年更新版あり）、American Medical Association Drug Evaluation（絶版）、米国薬局方 Drug Information（略称 USPDI、毎年更新版あり）といういわゆる第三者機関の作成する“Compendia”が、償還の可否判断に重要な役割を担っていることである。抗がん剤を例として、

³ http://www.ssa.gov/OP_Home/ssact/comp-toc.htm

表2に Compendia のうち AHFS Drug Information における効能・効果の記載と、NCI-PDQ,での標準的治療に関する記述、FDA の承認効能・効果、厚生労働省の承認効能・効果と比較した調査結果の一部を示す。FDA の承認内容より AHFS DI の記載内容の方が幅広いものであることが容易にわかる。

さらに上記 Social Security Act の抜粋の (II) の記述にも注目すべきである。Medicare という公的保険の支払い側が、公表学術論文を評価して、保険償還の可否を判断するシステムのあることである。このプロセスの詳細は Medicare 保険償還の手順書⁴に詳しいが、American Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Journal of the American Medical Association, Journal of Clinical Oncology, Blood, Journal of the National cancer Institute, The New England Journal of Medicine, British Journal of Cancer, British Journal of Hematology, British Medical Journal, Cancer, Drugs, European Journal of Cancer, Lancet, Leukemia の計 15 誌 (2004 年 1 月 13 日に Centers for Medicare and Medicaid (CMS ; Medicare の所管官庁) 訪問時には、これらに加えてさらに 8 誌がリストに追加される予定であると聞いた) に掲載された臨床試験結果で、その使用が正当化できる場合 (試験デザインや結果解釈にあたっての注意点も Manual には記載あり) には薬剤費を保険でカバーする判断を行うと明確に記述されている。

HMO を始めとする民間保険についても同様のシステム (HMO の内部あるいは外部に臨床試験結果等のエビデンスをもとに償還可能性を判断する部門を有している) があり、臨床研究の進歩をリアルタイムに把握して保険診療に反映させるような仕組みとなっている。我が国においても、保険適応に縛られた実地医療では癌治療は成立しないため、診療報酬に審査における新たな基準の設置が求められる。

適応外使用においてももうひとつ問題となるのが、それが臨床的に有用であることを確信しているにもかかわらず、医師を躊躇させる可能性として、有害事象が発生した場合の医療訴訟がある。近年は国内での医療訴訟が急増しており、常に副作用との戦いが前提となっている癌治療では避けて通ることのできない問題である。米国では臨床試験に参加する患者の意志決定の過程が重要であるということに対する認識が高く、医療者側の十分な医療情報の提供と、患者の熟慮による同意が存在するために、適応外使用が法律的な争点になることはないとされている。わが国では医療スタッフの人材資源の限界から、十分な医療情報の提供が困難である場合も予想され、臨床薬剤師の増員などを含めた対策が必要と考えられる。

2-3 考察—医療保険制度を中心に—

⁴ Carriers Manual Part 3 Part II coverage and Limitations
http://www.cms.hhs.gov/manuals/14_car/3b2049.asp_-_2049_4

日本においては薬事法承認が保険診療における償還判断の唯一の拠り所であり、薬剤費償還が日進月歩の臨床研究・臨床試験の成果をリアルタイムに反映する仕組みとなっていない。かたや米国においては、製品を初めて国内で承認する段階では、FDAによる厳密な審査がなされるが、いったん承認されると、その後の保険診療下での薬剤の使われ方をFDAの承認が細かく縛るシステムとはなっていない。また償還にあたっては、FDAによる承認に加えて、“Compendium”（現行では、AHFS-DIとUSP-DI）の記載、さらには支払い側の公表学術論文（しかも質の高い論文の掲載される雑誌に限定している）を用いた独自の判断という複数のシステムで償還の可否の判断をしている点は見習うべきものと思われる。

規制当局による承認ではない場合、データの中立性や信頼性に対する懸念も生ずる。しかし、たとえばUSP-DIの場合、[図1⁵](#)に示すように、各種専門家により構成されるExpert CommitteeやCouncil of Expertsでの審査とパブリックコメント（Public Review；ウェブ上で30日間）⁶を設け、また、[図2⁷](#)に示すような適応外の効能・効果あるいは用法・用量をUSP-DIに掲載してもらうための申請も受け付けられているなど中立性の向上が図られている。

一方、データの信頼性について考えると、そもそも米国では公的な研究費でサポートされている研究者主導の臨床試験（がん領域の場合、企業主導の臨床試験とNCI等の政府機関が研究助成をしている研究者主導の臨床試験で、前述学術論文に掲載される臨床試験の大半を占める）は、“コモンルール”と呼ばれる被験者保護を規定した法令（Code of Federal Regulations Title 45 Part 46）を代表とする種々の規制により、臨床試験の質の担保が諮られており。これは、法律によらない自主規制（「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月16日）厚生労働大臣告示第255号には、根拠法律の記載が無い）にもとづき研究者主導の臨床試験の質の担保が図られようとしている日本との大きな相違点である。なお治験（薬事法に定義する）の場合には、企業主導であれ研究者主導であれ、いずれの場合もGCPの遵守等を求められており、被験者保護等の試験の質の担保は法令により規制されている。

さらに興味深いことに、研究的診療を保険診療下で行うことを公には禁止している日本のシステムと異なり、米国では2000年9月から公的健康保険であるMedicareが質の確保された臨床試験の実施に際しては、Routine Costs⁸を保険でカバーするシ

⁵ <http://www.usp.org/pdf/aboutUSP/p4/idProcess.pdf>

⁶ <http://www.usp.org/drugInformation/offLabelSubmissions/>

⁷ <http://www.usp.org/pdf/drugInformation/offLabelAppOnc.pdf>

⁸ http://www.cms.hhs.gov/manuals/06_cim/ci30.asp

システムに変更した点⁹も、適応外使用問題が日常診療のみならず研究的な診療においてもあまり問題とならない米国の現状の背景となっていると思われる。

以上、日本においても財政上の観点のみから医療保険を論ずることに終始するのではなく、世界に多数存在するエビデンス（自国発のもので判断できることが理想ではあるが）を効率的に利用して保険償還を可能にするシステムを早急に構築し、臨床試験によるエビデンスの集積のダイナミックな変化に保険償還が追いついていける社会となり、適正な実地医療をスムーズに実施できる社会を作るべきである。

⁹ <http://www.cms.hhs.gov/coverage/8d2.asp>

3 Off-label use に対する考え

3-1 臨床家の立場から

3-1-1 基本的認識

off-label use については基本的に2種類の投与方法が存在する。1つは、本来の承認を得ている投与量および投与方法に従って投与されている場合、もう1つは投与量や投与方法が承認を得た方法と異なる場合である。前者としては、例えばシスプラチンを他の抗がん剤と併用して悪性リンパ腫に通常量で投与する場合が相当し、単剤での有効性の発揮に限界のある癌治療においては日常診療のなかで比較的頻回に行われている。後者としては、移植前処置薬剤のように大量投与が原則になる場合であり、未承認用法・用量が日常的に用いられている。

投与量および投与方法が承認されている場合には、少なくとも副作用については検証されているため、実際に患者の不利益につながることは少なく、有効性が問題となる。有効性の検証には、すでに国外で報告された科学的エビデンスを基に、臨床データの蓄積によって前方視的に判断するのが最善であり、臨床データの蓄積システムが構築されればその実現は決して困難ではない。

投与量や投与方法が未承認である場合にはさらに緻密な臨床研究が必要になる。このような場合の対応の前例として、移植前処置などの大量投与について述べる。

このような適用外使用に関しては、臨床データもすでに多数の蓄積がある。この臨床データを蓄積するための体制として、造血細胞移植学会、小児血液学会による登録システムが稼働している。最近では各学会あるいは各治療研究グループ内の造血細胞移植委員会が情報提供や移植プロトコルを規定する機能を発揮しており、ほとんど全ての症例で適切な移植前処置が行われている。

癌治療および造血細胞移植などの集学的治療は、すでに適応外使用が重要な治療手段の一部となっており、このような状況を放置しておくことは、健全な医療水準の向上を大きく妨げる可能性があり、改善が急務といえる。

3-1-2 具体的方策

具体的方策を検討する際の前提として、治療に必要と思われる薬剤は off label use ではなく承認を得るという考えに基づくべきである。他方、国内では承認と保険適応が1:1対応となっているが、欧米ではエビデンスに応じて off label であっても保険が適応されことを踏まえ、国内でもこのような可能性を求め検討することも必要

である。

1) 承認を得るための検討 (clinical trial)

承認を得るための検討対象薬剤は表3の如く整理される。(表3)

国内外で未承認薬は当然治験が必要である。国外で承認・国内未承認薬の場合も治験が必要と思われる。国外で十分なエビデンスがある場合、第I相試験に加え、どの程度のデータが必要かを明らかにする必要がある。この場合、メーカーに治験をやる熱意があれば完全な臨床試験(後期第II相試験2本)が実施できると思われる。国内・国外で承認されているが、対象とする疾患に対して適応がない場合も多いと思われる。国外で十分なデータがあり、国内でも標準的治療として使用されている場合、off label useでも保険査定を受けない薬剤も少なくない。このような場合メーカーは治験を実施する熱意のないことが多い。このカテゴリーに入る薬剤は現在、議論が進められている「抗がん剤併用療法に関する検討会」において、対応を検討することとなる。

国内で一般的治療として使用されており、off label useでも殆ど保険査定を受けないものの、国外で不十分なデータがない場合もある。稀少疾患でこのような状況が考えられる。この場合もメーカーの治験に対する熱意はあまり高くはないことが多い。このような薬剤についても、存在するエビデンスに応じて「抗がん剤併用療法に関する検討会」での検討対象となるかあるいは医師主導治験の対象になるとと思われる。

2) 承認をうるまでの off label use 対策

承認をうるまでの off label use には clinical trial、clinical practice の両面が考えられる。

A) Clinical trial

① 医師主導治験の場合、試験薬はメーカーより提供をうけることになる。

② JCOG trial など臨床試験の場合

Ⓐ 保険での査定がないことを前提として保険医療として使用する。

Ⓑ 研究費で試験薬をメーカーから購入して臨床試験を行う。

Ⓒ 試験薬の提供をメーカーと契約して入手する。

臨床試験の場合は試験薬の入手方法がICを含めたプロトコールに明記されるため、それをも含めIRBの審査対象となる。

B) Clinical practice

- ① 国内で既に承認されている薬剤については保険での査定がないことを前提として治験薬・試験薬として保険医療の枠で使用する。現実的にはこのような場合が多いと思えるがその事実が施設の IRB で承認されている場合もあれば、IRB による審査を経ずに医師の独断で行われていることもある。
- ② 患者が自分自身で薬剤を購入（輸入）し持ち込んだものを使用する。この場合は国内未承認薬に加え国外未承認薬も含まれる。

3-2 製薬企業の立場から

“患者が待っている”が基本である製薬企業の立場からみると、この適応外使用により患者がどのような恩恵を受けるのかという事が最大の関心事である。

日本では厚生労働省が承認した抗がん剤で、薬価基準に収載されていても、診療において適応外使用であれば国民健康保険ではカバーされない。医師と患者の信頼関係で適応外使用をおこなっても、費用は全額患者負担となる。医師と患者の合意により新しいがん治療が受けられる事は患者にとっては大きな恩恵である。所謂、混合診療というもう一つの壁が存在していたが、しかしながら、平成16年1月1日から適用された厚生労働大臣定める療養（平成六年厚生省告示第二百三十六号）の改正により特定療養費制度の活用により一部緩和された。

一方、米国のがん患者は FDA 承認抗がん剤であれば、その適応外使用という新しい治療を受け、更に保険でほぼカバーされるという二重の恩恵を受けられるのに対しわが国のがん患者はどちらも享受できないことを真剣に考えるべきである。

この根本的相違は、何からくるのか考えてみたい。日本の医療費が概ね 31 兆円（GDP6.2%）であるのに米国の 150 兆円超（GDP14.1%）が語るごとく医療全体に及ぼす国力が違ふという事が背景としてあるかも知れない¹⁰。米国では民間保険（HMO）のほかに、公的保険（Medicare, Medicaid：50兆円）はあっても、公的薬価は存在しない。日本の国民健康保険は公的保険であるが、保険による費用の償還は医薬品の場合には厚生労働省による承認と薬価基準への収載が基本である。薬価収載され承認されている範囲で診療を行わなければ保険適用はされない。

米国では FDA が承認した抗がん剤なら、適応外使用についても科学的根拠があれば

¹⁰厚生労働省 2001年版「国民医療費」及び
Center for Medicare & Medicaid Services 2001

ば民間・管制とも保険がカバーしてくれる（CMS Manual Part 3 / Chapter II Coverage and Limitation）。このような政策とシステムの相違がどのような結果をもたらしたかは、米国の抗がん剤使用の約半分が適応外使用であることが如実に物語っている。

わが国においても、例えば厚生労働省委託の「抗がん剤適正使用のガイドライン」において推奨される既承認薬の適応外使用がスムーズに日常診療に活かされるよう保険審査の基準見直し（緩和）、あるいは適応外使用にあたり必要かつ正確な情報を提供するための「使用上の注意」の修正などの対応策が望まれるが、実際には困難な問題である。

患者にとっての恩恵を考え、日本における適応外使用について提言をしたい。

- 厚生労働省により承認されている抗がん剤であれば、医師と患者の合意により適応外使用が可能と思われるので、厚生労働省承認抗がん剤が追加適応の獲得のために向けて開発中の場合、その追加適応につき特定療養費による患者負担ではなく保険による薬剤費の償還を考えていただきたい。その科学的根拠（有効性と安全性）としては適応外使用と保険適用を認めている米国薬局方医薬品情報（USP-D I）などが参考になると思われる。
- 日本においても学会が中心となり産官の協力でがん治療上必要性の高い適応外リストを作り、積極的にその科学的根拠（有効性と安全性）を整えるべきである。出来ればその科学的根拠に基づいて厚生労働省が承認する方向で調整すべきである。

3-3 考察

近年のインターネットによる医療情報の氾濫は、患者側の医療に対する要求度にも大きな変化をもたらしている。癌治療や造血細胞移植など直接生命に関わる治療を受ける場合には、患者およびその家族によって極めて多大な努力が医療情報の収集に払われている。また小児においては少子化を背景に、親の医療機関に対する要求度は医療内容から入院生活一般に渡って極めて高い。

これらの要求に対応する癌治療を実現するためには、欧米と同等の医療資源の確保が必要になる。造血細胞移植領域では拒絶予防あるいは GVHD 予防としての抗胸腺細胞グロブリン、慢性 GVHD の治療としてのサリドマイド、ウイルス感染症ではアデノウイルス感染症に対する静注用リバビリンやシドフォビルなどは造血細胞移植学会の抄録にも頻繁に登場するが、いずれも国内では未承認薬である。予後不良であるが治療法が限られている GVHD に対しては、適応外使用としてミコフェノー

ル酸モフェチルや酢酸オクトレオチドなどが試みられていることが多い。癌治療や造血細胞移植領域では医薬品の適応外使用なくしては、すでに実地医療が成立しないといっても過言ではない。「生」の可能性を少しでも高めたいという必然の結果である。

しかしながら、患者にとっては医薬品の適応外使用の情報は未だ不十分であろう。収集した医療情報のなかで医薬品名には容易にたどり着くが、それが適応外使用であることを把握するのは困難で、さらに適応外使用がどのような場合に「適切」であるか判断するのはさらに難しい。適応外使用の後に予期し得ない有害事象が発生した場合に、患者およびその家族は適応外使用に原因を求める可能性があり、医療訴訟の原因にもなりかねない。医薬品の適応外使用に際しては、治療前に患者およびその家族に対して臨床薬剤師を含む治療スタッフからの十分なインフォームドコンセントが前提になる。

その上で、適応外使用が「適切に」使用されるための条件を設定することは必要である。一つは米国において権威ある学術雑誌に掲載された臨床試験結果が重視され、臨床的エビデンスの評価法の基準が示されているように、わが国でもすでに国外で確立した臨床的エビデンスを流用し、かつ民族差を検証する臨床データの蓄積システムを確立することで、ダイナミックに変化する癌治療の潮流に乗ることができる。

国内の医療体制としては1980年を過ぎた頃より、多施設共同研究を基に多数の症例を集めた臨床研究が可能になり、国際的に評価されるような研究結果も報告されるようになった。たとえば厚生労働省がん研究助成金および厚生労働科学研究費で運用されている日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)からはNew England Journal of Medicineをはじめとする国際的に権威ある臨床医学雑誌にその成果が掲載され世界のがん治療の進歩に大きな貢献をしつつある。一方、小児の急性リンパ性白血病については、ほとんどの治療施設が国内の四大研究グループに参加しており、急性骨髄性白血病の大部分は全国共通プロトコールで治療されている。このようなグループスタディの成果として、飛躍的な治療成績の向上が得られているが、これらのグループスタディのプロトコールとして用いられている抗癌剤にも適応外使用が含まれているのが現状である。質の高い多施設共同研究は患者の利益にもつながり、医療経済的にも無駄を省くことを可能にするため、これを推進するためにも適応外使用の承認法を確立するべきであろう。

4 提言 日本で Off-label Use を可能にするためには —課題と方策—

適応外使用の問題は、薬理ゲノミクス(pharmacogenomics)の発展などによる医薬品開発の加速化に伴い、今後むしろ拡大すると予想される。ここでは、適応外使用の問題に対する実際的解決に結びつく方策とこれに伴う課題にふれる。以下に Off-label Use を可能とすると考えられる方策とその条件を示す。

<Off-label Use を可能とする方策と条件>

1. 承認事項の変更

- ・臨床試験の新たな実施による承認事項の一部変更承認申請
 企業による治験
 医師主導治験
- ・臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該効能又は効果等の承認の可否を判断：「効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合」に適応される医薬審第一〇四号通知にもとづく承認

2. 承認事項の変更をせずに保険適用とするしくみ

- ・米国の AHFS や英国の BNF のような医師会・薬剤師会が認める基準の可能性
- ・学会などによる治療ガイドラインにおける適応外使用に関する記述
- ・承認事項の変更なしに保険適用とすることを可能とする新たな仕組みの可能性

3. 良質の臨床研究の振興

- ・「医師主導治験」にとどまらない臨床研究一般への支出する公費の増額と適性評価システム
- ・臨床研究の実施を円滑に進めることが可能な公費の使用制限の緩和

承認事項の適切な変更、あるいは変更を可能とするエビデンスを蓄積することは、たとえ承認事項の変更なしに保険適用とするしくみが作られ、機能し始めたとしても、依然として Off-label Use に関連する問題に対する最も強力な解決策である。承認事項は、訴訟など経済的問題以外にも重要な役割を果たすのみならず、承認事項の変更を可能とするに足る十分なエビデンスは適切な薬物治療に不可欠だからである。わが国では、これまで承認事項の変更なしに保険適用にする仕組みこそなかったが、承認事項の適正化に関しては医薬審第一〇四号通知などにもとづき、迅速な対応がとられてきているが、今後も引き続き迅速な承認事項の適正化につとめるこ