

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

「適応外使用」の対応に係る現状と 今後の対応のあり方に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 黒川 清

「適応外使用」の対応に係る現状と
今後の対応のあり方に関する研究

主任研究者	黒川 清	東京大学先端科学技術研究センター
分担研究者	小野 俊介	金沢大学大学院
	土田 尚	国立成育医療センター
	藤原 康弘	国立がんセンター
	山本 晴子	国立循環器病センター

《目次》

	頁
1. はじめに	1
2. 分担研究者 報告書	
① 「適応外使用」の対応に係る 現状と今後の対応のあり方に関する研究	3
② 「適応外使用」に関する留意点に関する研究： 生活習慣病領域を中心に	3 1
③ 「適応外使用」解決のための調査研究：小児科領域	4 3
3. Executive Summary 要約と結論	6 3
4. 参考資料	

はじめに

20 世紀はそれより以前の世紀とは全く異なる世紀であった。より豊かで便利な生活を送りたいという人々の切なる希望は科学技術の進歩の大きな原動力となり、100 年の間に工業化と都市化は想像を超えて進み人々の生活環境をドラスティックに変えた。生活環境の改善は平均寿命の伸びにつながっている。疾病構造にもおよび、第 2 次世界大戦以降の 50～60 年の間に不衛生な環境に起因する感染症が命を脅かす最大の要因であった時代から、飽食、運動不足そしてストレスが要因となる生活習慣病やがんが死亡原因の上位を占めるようになった。

我が国の医療環境を振り返ると昭和 36 年（1961 年）に国民皆保険制度が導入されたことは大きな転換点である。これはその後の高度経済成長を迎え、医学・医療技術のめざましい発展を取り込みつつ、良質な医療を全国で均一的に提供することを可能にした。「いつでも、どこでも、誰でも」医療にアクセスできる環境は国民の健康福祉に大きく寄与し、我が国は世界でも有数の長寿国になった。

他方、我が国における少子高齢化による人口構造の変化は想像を超えて進み、グローバル化の進展と通信情報手段の発展は医療の世界にも多大な影響を与えている。このような変化に対応するため、医療保険体制も含めた社会保障基盤全体が根幹から見直す必要が迫られている。すなわち、インターネットを使えば居ながらにして膨大な情報を入手することができるようになり、ヒトモノも国境を超えて驚くべきスピードで行き来している。こうした状況において人々の医療に対する要求はより高度になってくるのは致し方のないことであろう。しかしながら、要求の高度化は医療費の増大につながり高齢化の進展と相まって保険財政を圧迫しており、制度を存続させるためには構造改革が必要なことは衆目の一致するところであろう。

我が国の医療制度が直面している問題の一つに「適応外使用に関する問題」がある。これはいわゆる 世界標準 と言われる治療法が我が国の医療制度の中では実質的に受けられないという問題である。この問題は、科学や医療技術の進展とある時点で確立した制度の間の埋めがたいギャップに起因している。いかに優れた制度であっても完璧なものであることはあり得ない。また、優れた制度であっても一度制度として確立したものは外的な要因の変化に即座に対応することは困難である。言い換えれば適応外使用に関する問題は我が国固有の問題ではなく、諸外国においても発生しうることが想定される。

ではなぜ、適応外使用の問題が我が国ではこれほど大きな問題となっているのか。他の国における状況はどうなっているのか、どのように対応しているのか。我が国がそこから参考とするべきことは何か等々を調査し総合的に検証することがこの研究事業の目的である。

この問題については、既のがん領域について米国を中心に昨年度既に調査を行った。今年度は領域を限定することなく医療制度全体について俯瞰的に検証するとともに我が国と

医療保険制度が比較的類似している欧州について調査を行うこととした。さらに研究を進める過程において生活習慣病領域と小児科領域については別途、検証を行う必要があるとの結論に至った。このため、この2つの領域における適応外使用については総括報告書とは別にとりまとめを行うこととした。以上の研究結果をもとに我が国の医療制度が適応外使用について直面している問題点を明確化し、さらに当該問題についていかに対応することが望ましいかについて提言を行うこととした。

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究

総括研究者： 黒川 清 （東京大学先端科学技術研究センター 客員教授）
分担研究者： 小野 俊介 （金沢大学大学院自然科学研究科 助教授）
土田 尚 （国立成育医療センター総合診療部 医師）
藤原 康弘 （国立がんセンター中央病院通院治療センター 医長）
山本 晴子 （国立循環器病センター内科脳血管部門/臨床研究センター
治験推進室 医長）

研究要旨

本邦における「適応外使用」の現状に対しては、平成 11 年健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の発出、平成 16 年「抗がん剤併用療法検討会」における検討、そして平成 16 年には「いわゆる「混合診療」問題に係る基本的合意」における国内未承認薬の取扱い方針の提示といった方策が採られてきた。これらは、現在の我が国の医療・薬事の規制システムをできるだけ変えないことを前提にした漸進的なアプローチと位置づけられる。一方、「制約の中で国民の健康を最大にするにはどうしたら良いか」という根本的な規制当局側の使命に立ち返って適応外使用に付随する実質的な諸問題に対応するためには、(1) 海外の例にならって薬事制度・保険制度が協調的に足並みを揃えて「適応外使用」を単なる形式的問題とする（すなわち、適切な医療を提供する上で患者への実質的な損失が生じないような）アプローチ、(2) 中長期的に日本人における薬剤治療のエビデンスが十分に蓄積し、それができるだけ承認審査を踏まえた情報提供につながるような適切な（費用を正しく考慮に入れた）インセンティブを設けるアプローチ等が必要である。

A. 研究目的

我が国の医療・薬事制度においては、薬事法で承認を取得した適応（効能・効果等）と医療保険の対象となる範囲が原則として一対一の対応となっている。医療の現場では、国内外の医学的な知見の集積に基づき、薬事法の承認内容からは乖離した処方による治療が一部で実施されている。このような現状から生じる各種の問題に対応するため、既にいくつかの方策が採られているが、こうした方策が十分な効果をあげているか、さらに必要な方策（根本的な対応のあり方）について検討した。

B. 研究方法

本研究班の総括研究者、分担研究者及び規制当局担当者による問題点の抽出のための検討会議を開催し、各研究者の専門領域における適応外使用の実態を報告・検討した。検討にあたっては、分担研究者が行った米国・欧州の調査結果を参考にした。

C. 結果及び考察

1. いわゆる「適応外使用」の現状と分類

本邦において議論される「適応外使用」を、それが引き起こされる規制に係る状況・理由等の観点から整理すると、大きく次のように分類される（表 1）。

表 1. 本邦において議論されてきた「適応外使用」の分類

A. 当該有効成分が日本で承認されていない医薬品 a-1. 海外（欧米）において承認済みだが日本では未承認の医薬品 a-1-1. 海外（欧米）の効能・効果と日本で使用されている効能・効果が（ほぼ）同一の場合 例：ジアゾキサイド（高インスリン血性低血糖症（小児））、サリドマイド（多発性骨髄腫）、システアミン（シスチン蓄積症（小児））、（亜ヒ酸（急性前骨髄性白血病）国内承認済み） a-1-2. （海外（欧米）の効能・効果と日本で使用されている効能・効果が異なる場合（実際の例は少ない）） a-2. 海外（欧米）・日本ともに未承認の医薬品
B. 当該有効成分が日本で承認されている医薬品 b-1. 承認内容とは別の効能・効果への使用 例：硫酸マグネシウム（切迫早産防止）、アルギニン製剤（ミトコンドリア脳筋症における脳卒中発作の急性期とその予防）、（アスピリン（血栓・塞栓形成抑制）国内承認済み） b-2. 承認内容とは別の投与対象への使用（投与対象が不明確な承認の場合を含む） 例：小児への適用（例：アムロジピン（小児高血圧症）、フェノバルビタール（新生児けいれん）） b-3. その他（別の投与経路、用法・用量等。b-1、b-2 と重複することも多い） 例：フェノバルビタール（筋注→静注（新生児けいれん））、ゲンタマイシン（筋注→静注（小児））、アセトアミノフェン製剤（小児、頓用）、（塩酸モルヒネ注射液（硬膜外・くも膜下）国内承認済み）

c. 日本で承認されているが海外（欧米）では未承認の医薬品

例：アルギニン製剤（ミトコンドリア脳筋症における脳卒中発作の急性期とその予防）、

2. 主として国内承認成分の「適応外使用」に対するこれまでの対応

2.1 いわゆる 2 課長通知に基づく対応（平成 11 年）

医薬品の「適応外使用」に対しては、平成 11 年 2 月 1 日健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」において、それらの使用様態を可能な限り承認内容に取り込む方向に導くべく、次のような考え方が示された。

○適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号・医薬審第 104 号）

（各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生省健康政策局研究開発振興・医薬安全局審査管理課長連名通知）

薬事法による製造又は輸入の承認を受けている医薬品であって、当該医薬品が承認を受けている効能若しくは効果以外の効能若しくは効果を目的とした又は承認を受けている用法若しくは用量以外の用法若しくは用量を用いた医療における使用（以下「適応外使用」という。）が行われているものについては、最近の厚生科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである。

これら適応外使用に係る医療用医薬品であって当該適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためには、当該適応外使用に係る効能若しくは効果又は用法若しくは用量（以下「効能又は効果等」という。）について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであることなどから、貴管下関係業者に対し左記のとおり指導方御配慮願いたい。

記

1 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。

2 次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る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は、

それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否の判断が可能であることがあるので、事前に医薬安全局審査管理課に相談されたいこと。

- (1) 外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。以下同じ。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- (2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- (3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

ここで、医学薬学上公知に該当するクライテリアとして、

- 無作為化比較試験あり
- 国際的標準教科書記載あり
- peer-reviewed journal の総説・メタアナリシスあり
- 国際的な診療ガイドラインあり
- 国内での使用実績に関するエビデンスあり

の5つの要素について総合的に判断をしている。

なお、平成11年から平成16年までに本通知に基づく承認数は45に達している。

2.2 抗がん剤併用療法検討会(平成16年)

国会等において本邦での抗がん剤の使用実態における制約が取り上げられ、また、それに対して行政の迅速な対応が必要であるとされたことから、従来の(企業による)申請主義の枠組みを超えた検討の仕組みが2004年より「抗がん剤併用療法検討会」として立ち上がった。2004年1月6日初回の会合が持たれて以来、2004年2月7日までに8回の会合が持たれている。

本検討会では、欧米のがん治療の現場において既に広く用いられており、本邦においても一部「適応外使用」の位置づけで使用されているものの、その使用に様々な制約が伴ってきた医薬品について、海外のエビデンスを踏まえての有効性・安全性の検討が可能なものについてはそのような「適応外使用」に薬事法上の承認を迅速に与えることを目的としている。表1では、主として「B.当該有効成分が日本で承認されている医薬品」についての対応となる。

背景となる問題点及び具体的な検討の方針については次のとおりである。

(問題点)

- ・ 「欧米で標準的に使用されている医薬品であって日本では使えない」ことが問題である

が、薬そのものは個人輸入等によって入手は可能。問題は、日本においては承認内容と保険による償還が 1 対 1 対応になっているため、ある癌種への適応がないことや、用法・用量（Dose）が異なると保険診療が受けられず、全額患者の自己負担となる。

- ・ 効能効果の書き方については、日本は疾患名のための記載であるのに対し、米国においては使用のタイミング等の詳細な記載がなされている。

（検討方針）

- ・ 米国においても FDA の承認内容と、標準的治療の乖離が存在する。しかしながら、米国の保険制度下では、日本と異なり、保険償還にあたっては、FDA の承認内容よりも AHFS-DI、USP-DI においてどのように扱われているかという点が重要なポイントとなる。
- ・ 他方、日本では薬事法上の承認内容と保険償還が 1 対 1 対応となっている。これを踏まえ、日本における抗がん剤治療の問題の対策としては、現在の保険制度のもと、薬事法上に基づく承認を早期に与えていくことと考えられる。
- ・ 具体的な方法は、当該適応外使用にかかるエビデンスを収集して報告書を作成し、医学薬学上公知であるか否かを判断する。
- ・ 医学薬学上公知の判断のクライテリアは以下の 5 点である。
 - 無作為化比較試験あり
 - 国際的標準教科書記載あり
 - peer-reviewed journal の総説・メタアナリシスあり
 - 国際的な診療ガイドラインあり
 - 国内での使用実績に関するエビデンスあり

本検討会において作成された報告書を踏まえて、薬事食品衛生審議会医薬品第二部会において事前評価が実施される。事前評価の結果、当該医薬品の使用について一定の根拠があると判断された場合には、当該医薬品の承認取得企業に一部承認事項変更申請を依頼し、依頼に応じて申請が行われた場合には提出された申請を迅速に処理して承認することとなる（流れの詳細については平成 16 年 8 月 27 日付医政局長・医薬食品局長通知「抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取扱い等について」を参照のこと）。

3. 国内未承認薬の使用に係る適応外使用について

平成 16 年 12 月 15 日、いわゆる「混合診療」問題に関して、尾辻厚生労働大臣と村上規制改革担当大臣との間で基本的な合意が結ばれ、その内容が公表された。国内未承認薬の使用については、別紙 1 のとおりの合意内容が示されている。あわせて示された厚生労働省の本問題に関する考え方を別紙 2 に示す。

欧米（別紙 1 及び 2 の考え方では、特に米、英、仏、独が具体的な国名として示されている）において承認されているが国内では未承認の医薬品で、国内で患者の要望の強いも

のについては、薬事法上の「治験」として希望する患者に使用の機会を提供するというのが今般合意されたスキームである。

(別紙 1)

いわゆる「混合診療」問題に係る基本的合意

いわゆる「混合診療」問題については、これまで、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点も踏まえつつ、国民の選択肢を拡げ、利便性を向上する観点から、精力的に議論を進めてきたところである。

本日（平成 16 年 12 月 15 日）、この問題について、保険外の負担の在り方を根本的に見直し、患者の切実な要望に迅速かつ的確に対応できるよう、以下のような改革方策を講ずることで基本的合意に至った。

これは、「年内に解禁の方向で結論を出す」という総理の方針にも沿ったものである。

1 国内未承認薬の使用について

確実な治験の実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立する。

具体的には、①確実な治験の実施、②医師主導の治験の支援体制の整備、③追加的治験の導入及び④制度的な保険診療との併用の断絶の解消の措置を講じる。

その際、特に、患者の切実な要望に迅速かつ的確に対応する観点から、以下のような措置を講ずる。

- 患者要望の把握と科学的な評価を行うために新たに設ける大臣設置に係る専門家からなる検討会については、年 4 回定期的に開催するとともに、必要に応じ随時開催することで、患者要望のある未承認薬の取扱いについては、最長でも 3 か月以内に結論を出すものとする。
- また、米、英、独及び仏で新たに承認された薬については、自動的に検証の対象とすることで、患者の要望に的確に対応し、おおむね全ての事例について、確実な治験の実施に繋げる。
- 治験において患者に薬剤料等の費用負担を求めるに当たっては、料金が不当に高くないよう、必要な措置を講じる。

2 先進技術への対応について

(以下略)

(別紙 2)

いわゆる「混合診療」問題について

平成 16 年 12 月 15 日

厚生労働省

1 基本的考え方

- 「なぜ、いわゆる「混合診療」の解禁が主張されるのか」という原点に立ち返って考えてみれば、患者の立場から個別に見たときに保険外の負担が過大な事例があり、現行制度では患者の切実な要望に的確に対応し切れていない実態に辿りつつ。
- この際、保険外の負担の在り方を根本的に見直し、患者の切実な要望に迅速かつ的確に対応できるよう、改革を行うこととする。

2 国内未承認薬等の使用について

- 国内未承認薬の使用については、「国内で承認されるまでに時間がかかり、欧米で承認されているのに、全額自己負担でないと使えない。」といった患者からの要望がある。
- 治験とは、国内未承認薬の使用機会の提供と、使用者の安全性の確保を両立させるための仕組みである。さらに、治験には、治験に参加した患者のデータが評価され、その後の医療の進歩に活かされるという側面がある。

国内未承認薬については、確実な治験の実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立することとする。具体的には、①確実な治験の実施、②医師主導の治験の支援体制の整備、③追加的治験の導入及び④制度的な保険診療との断絶の解消の措置を講じるとともに、薬事承認の優先審査等により迅速な保険導入を図る。

(確実な治験実施)

- 医薬品の臨床使用に当たっては、使用者への未承認薬の使用機会の提供と安全確保の両立が重要であり、未承認薬の有効性・安全性等について、一定の科学的根拠に基づく評価を行うことが必要である。
- このため、厚生労働大臣の設置に係る専門家からなる「未承認薬使用問題検討会議（仮称）」を設け、学会・患者要望の定期的な把握と科学的な評価を行うとともに、これを踏まえ、企業の依頼による治験と医師主導の治験とに振り分け、確実な治験実施に繋げる。

会議は、年 4 回定期的を開催するとともに、必要に応じ随時開催することで、学会・患者要望のある未承認薬の取扱いについては、最長でも 3 か月以内に結論を出すものとする。

また、米、英、独、及び仏で新たに承認された薬については、自動的に検証の対象とすることで患者の要望に的確に対応し、おおむね全ての事例について、確実な治験の実施に繋げる。

（医師主導の治験の支援体制の整備）

- 医師主導の治験を適切かつ円滑に実施するため、医師主導の治験に係る相談に積極的に応じるとともに、医薬品を提供する製薬企業に対し、当該治験を行おうとする医師への適切な情報提供を指導するなど、実務上の支援を行う。さらに、医師主導の治験に係る必須文書の作成、保存等については、製薬企業の依頼による治験に係るものと併せて、本年 10 月に既に合理化を図ったところであるが、今後とも、医療現場からの要望を踏まえ、治験医師の負担が過大なものとならないよう、必要に応じ、手続きの簡素化等を行っていく。
- 医師主導の治験においては、治験医師が患者に薬剤料等の費用負担を求めることは特に禁止されていないが、現在、これが必ずしも明らかになっていないことから、これを明確化する。

また、現在、治験に係る診療の保険給付の範囲からは、すべての検査及び画像診断並びに当該治験の対象とされる薬物の予定される効能又は効果と同様の効能又は効果を有する医薬品に係る診療が除かれているが、医師主導の治験について保険給付の範囲を拡大することにより、治験医師の負担を軽減する。

なお、治験において患者に薬剤料等の費用負担を求めるに当たっては、料金が不当に高くないよう、必要な措置を講じる。

- 治験を促進するために平成 15 年 8 月に開始された大規模治験ネットワークについて、治験に協力する医療機関の大幅な拡充を図る。また、普及状況が十分でない医師主導の治験については、大規模治験ネットワークをはじめとした各種治験ネットワークを通じて学会や関係団体との連携を強化し、制度の一層の普及啓発や医師主導の治験に係る患者要望の収集に努めるとともに、患者が主治医を通じて必要な治験に係る情報を入手できるような体制の構築に努める。

（注）大規模治験ネットワークとは、国立高度専門医療センター等の複数の医療機関をネットワーク化し、治験症例数を速やかに確保できる体制の構築を目指すものである。

（追加的治験の導入）

- 治験開始後に、新たに治験参加を希望する患者に対応するため、追加的治験を導入し、当該患者を受け入れる仕組みを整備する。

(制度的な保険診療との断絶の解消)

- 関連学会及び患者団体等から要望があり、医療上必要性が高いと認められる医薬品については、薬事法上の承認申請のための治験が終了した後も、主治医と製薬企業との適切な連携の下、承認後の使用実態を想定した新たな安全性確認試験を治験として実施する仕組みを創設することにより、制度的に保険診療との併用の断絶を解消する。

(その他)

- なお、「乳がん治療により摘出された乳房の再建術」については、現在、自家組織を使用した皮弁術については保険適用となっているが、シリコンパッド等の人工乳房を使用した形成術については、使用材料が薬事法上未承認であることもあり、保険適応外となっている。

これについては、使用材料に係る治験の実施により保険診療との併用が可能となる途が開かれることとなる。乳がん治療の一環である場合には、保険診療との併用が可能となることから、その旨を明確化することとなる。

(以下略)

4. 「治験」において対応可能な課題と対応できない課題

4.1 薬事法の限界

いわゆる「適応外使用」を根本から無くすることは不可能である。その理由の第一のものとしては、薬事法による規制の限界である。Off-label use という言葉からもわかるとおり、「適応外使用」とは薬事法で定められたラベル（表示事項）とは異なる使用法で薬剤を使うことである。しかし、そもそも薬事法で定められたラベルには、きわめて限定的な記載事項しか求められておらず、医療の現場における practitioner の薬剤の選択や意思決定に十分な情報が行われているという保証はない。薬事法のそもそもの目的及び法律の規定の構成から一目瞭然ではあるが、薬事法は本質的に、医薬品という「モノ」をどう取扱うかに係る法律であって、医薬品を含む治療の選択を行う医師が患者に対して何を行う（べき）かの指針を与える法律ではむしろない。「モノ」に対するラベルのあり方を規定するという薬事法の理念が根底にある以上、ラベル記載の方針において簡潔かつ誤解を招かないことに力点が注がれるのはきわめて合理的な考え方ではある。

効能・効果の記載における日米間の違いを具体的な事例にそって説明したい。日本の「効能・効果」と米国の「indications and usage」が完全に合致するものではない。具体的な例を挙げたのは「何をどのように伝えるか」の考え方の相違を示すためであることに注意が必要である。

本邦においては、診断名（疾患名）が簡潔に示されているのに対して、米国においては得られているエビデンスを含めた記載が行われている。

例 1: オランザピン（商品名：ジプレキサ ZYPREXA）

日本における効能・効果： 統合失調症

米国における indications and usage：

Oral ZYPREXA is indicated for the treatment of schizophrenia.

The efficacy of ZYPREXA was established in short-term (6-week) controlled trials of schizophrenic inpatients (see CLINICAL PHARMACOLOGY).

The effectiveness of oral ZYPREXA at maintaining a treatment response in schizophrenic patients who had been stable on ZYPREXA for approximately 8 weeks and were then followed for a period of up to 8 months has been demonstrated in a placebo-controlled trial (see CLINICAL PHARMACOLOGY). Nevertheless, the physician who elects to use ZYPREXA for extended periods should periodically re-evaluate the long-term use usefulness of the drug for the individual patients (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

例 2: アトルバスタチン（商品名：リピトール LIPITOR）

日本における効能・効果：

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

効能・効果に関連する使用上の注意

- （1）適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- （2）家族性高コレステロール血症ホモ接合体については、LDL-アフェレーシス等の非物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

米国における indications and usage:

Lipitor is indicated:

1. as an adjunct to diet to reduce elevated total-C, LDL-C, apo B, and TG levels and to increase HDL-C in patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia (*Fredrickson* Types IIa and IIb);
2. as an adjunct to diet for the treatment of patients with elevated serum TG levels (*Fredrickson* Type IV);
3. for the treatment of patients with primary dysbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Type III) who do not respond adequately to diet;
4. to reduce total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia as an adjunct to other lipid-lowering treatments (eg, LDL apheresis) or if such treatments are unavailable;
5. as an adjunct to diet to reduce total-C, LDL-C, and apo B levels in boys and postmenarchal girls, 10 to 17 years of age, with heterozygous familial hypercholesterolemia if after an adequate trial of diet therapy the following findings are present:
 - a. LDL-C remains ≥ 190 mg/dL or
 - b. LDL-C remains ≥ 160 mg/dL and:
 - there is a positive family history of premature cardiovascular disease or
 - two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient

Therapy with lipid-altering agents should be a component of multiple-risk-factor intervention in individuals at increased risk for atherosclerotic vascular disease due to hypercholesterolemia. Lipid-altering agents should be used in addition to a diet restricted in saturated fat and cholesterol only when the response to diet and other nonpharmacological measures has been inadequate (see *National Cholesterol Education*

Program (NCEP) Guidelines, summarized in Table 6).

TABLE 6. NCEP Treatment Guidelines: LDL-C Goals and Cutpoints for Therapeutic Lifestyle Changes and Drug Therapy in Different Risk Categories

Risk Category	LDL Goal (mg/dL)	LDL Level at Which to Initiate Therapeutic Lifestyle Changes (mg/dL)	LDL Level at Which to Consider Drug Therapy (mg/dL)
CHD a or CHD risk equivalents (10-year risk >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129: drug optional) b
2+ Risk Factors (10-year risk ≤20%)	<130	≥130	<u>10-year risk 10%-20%: ≥130</u> 10-year risk <10%: ≥160
0-1 Risk factor c	<160	≥160	≥190 (160-189: LDL-lowering drug optional)

a CHD, coronary heart disease

b Some authorities recommend use of LDL-lowering drugs in this category if an LDL-C level of < 100 mg/dL cannot be achieved by therapeutic lifestyle changes. Others prefer use of drugs that primarily modify triglycerides and HDL-C, e.g., nicotinic acid or fibrate. Clinical judgement also may call for deferring drug therapy in this subcategory.

c Almost all people with 0-1 risk factor have 10-year risk <10%; thus, 10-year risk assessment in people with 0-1 risk factor is not necessary.

After the LDL-C goal has been achieved, if the TG is still ≥200 mg/dL, non HDL-C (total-C minus HDL-C) becomes a secondary target of therapy. Non-HDL-C goals are set 30 mg/dL higher than LDL-C goals for each risk category.

Prior to initiating therapy with Lipitor, secondary causes for hypercholesterolemia (eg, poorly controlled diabetes mellitus, hypothyroidism, nephrotic syndrome, dysproteinemias, obstructive liver disease, other drug therapy, and alcoholism) should be excluded, and a lipid profile performed to measure total-C, LDL-C, HDL-C, and TG. For patients with TG <400 mg/dL (<4.5 mmol/L), LDL-C can be estimated using the following equation: $\text{LDL-C} = \text{total-C} - (0.20 \times [\text{TG}] + \text{HDL-C})$. For TG levels >400 mg/dL (>4.5 mmol/L), this equation is less accurate and LDL-C concentrations should be determined by ultracentrifugation.

Lipitor has not been studied in conditions where the major lipoprotein abnormality is elevation of chylomicrons (*Fredrickson* Types I and V).

The NCEP classification of cholesterol levels in pediatric patients with a familial history of hypercholesterolemia or premature cardiovascular disease is summarized below:

Category	Total-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
Acceptable	<170	<110
Borderline	170-199	110-129
High	>200	>130

「適応外使用」が完全にはなくなる第二の理由に、医学・薬学の常識として、現実には存在する疾患や対象患者のバラツキを 10 0% 正しく定義することはできず、また、仮に概念として定義できたとしても診断・治療法選択等における不確実性はどうしても排除できないことが挙げられる。

かかる観点からすると、「モノ」にどのようなラベルを付すべきかについては、通常、現実には存在しえない（確率的にしか存在し得ない）「ある疾患の平均的な患者」に対しての用法・用量を定めたものとならざるを得ない。さらに時間軸まで考慮に入れたダイナミックな視点からは、医学的治療の進歩等に伴い疾患や病態の再定義が必要となる例が過去に多数あったことは医学の常識である。「規制」が「進歩する現実」に追いつかないことによるギャップは、従来も、そして今後も、常に存在し続ける。

第三に、薬事法上の承認審査は、周囲の状況が変化しても原則として申請主義に基づくものという考え方は変らない点がある。ただし、この原則は欧米においても同様である。もし欧米と日本との違いがあるとすれば、それは、この原則より上位にある規制当局のそもそもの使命（国民の健康を増進すること）に照らして、必要に応じて「原則」を外れる柔軟さがどの程度あるかという点であろう。例えば米国においては、アスピリンの虚血性心疾患に対する適応追加に関して、FDA 自らの検討を踏まえてラベルの変更を行っている。

しかし、日本においても抗がん剤の領域では、先述のとおり「抗がん剤併用療法検討会」が 2004 年から申請主義の枠を超えた検討を開始している。このような流れが他の領域にも広がるかどうかは今後の問題である。

第四に、昨年度の適応外使用に係る研究班報告書にも記されているが、本邦における固有の事情として薬事法上の規定と保険の運用に関する従来からの方針のあり方がある。この点については次節（4.2）において詳述する。3.において述べたとおり、今般、国内未承認薬の患者への使用機会の提供について、薬事法の治験という扱いによる対応が行われたが、これはあくまで対症療法である。適応外使用が生じること、そして適応外使用から派生する実質的な問題の根本的な解決ではない。後者の根本的な解決を目指すには、本邦における薬事法と医療保険制度の縦割りのな運用の解消が一つの方策として考えられる。

4.2 薬事法と医療保険制度の運用の問題

平成 15 年度の「国内未承認医薬品に関する調査研究（主任研究者：黒川 清）」において、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・用量等の追加承認申請）」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あって初めて医薬品の承認がおりること）、(3)薬事法にもとづく承認と保険診療が一对一で運用されていることの三つが直接的要因として指摘された。

しかし(1)については、昨年度の調査時点の結論に加えて、さらに新しい調査結果から見ても、(Fujiwara Y, Effect of reforms to new drug application review in Japan.

ASCO(American Society for Clinical Oncology) News 14:21, 2002; 「日本における新医薬品の承認審査期間-2003 年承認取得品目に関する調査-」医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No. 24、2004 年 11 月)、本邦の承認審査時間はここ十数年の審査制度の変化に伴って着実に短縮していることがわかっている（図 1）。