

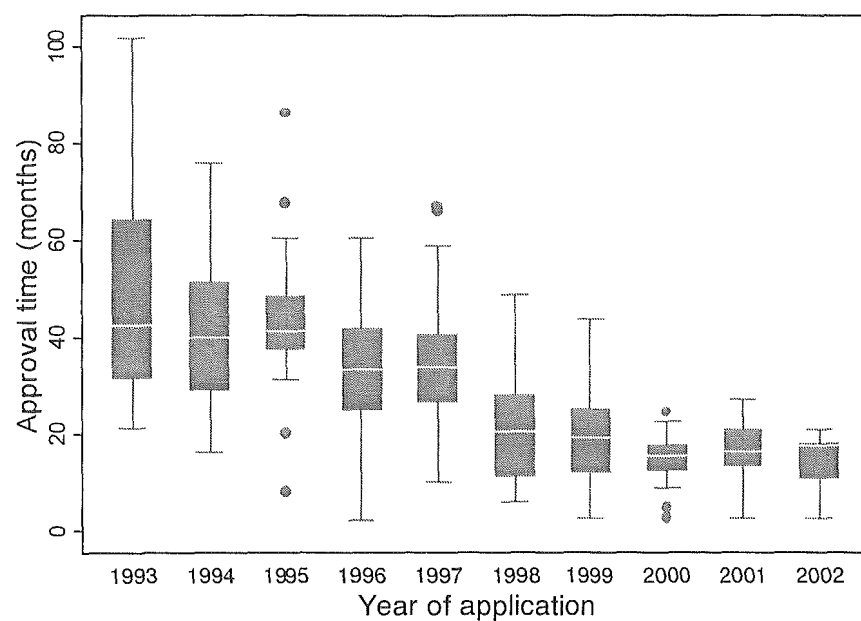


図 1. 承認申請年ごとにみた医薬品の承認審査時間の推移

米国 FDA の承認審査時間との比較では、2003 年の承認品目でみると、通常審査品目では米国に比べて 5 か月程度の遅れがあるものの、優先審査品目ではほぼ同程度の審査時間（日本：8.2 か月、米国：7.7 か月）を達成していることがわかる。

本邦における適応外使用の議論において常に最も注目を集め続けてきた抗がん剤の承認が、他の領域の承認に比して時間がよりかかっているということも審査時間の集計からは見られない。

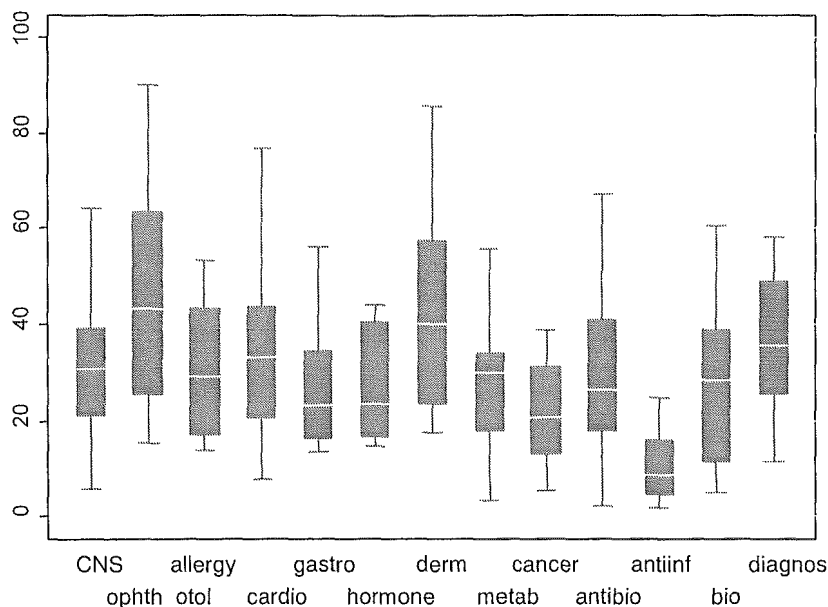


図 2. 医薬品分野別にみた承認審査時間の違い

適応外使用がなぜ生じるかという点を考える上では、承認審査のスピードそのものよりもむしろ、例えばより多くの適応をカバーするための臨床試験（適応追加のための治験）を企業がどれほど早く取り掛かるか（あるいは全く取り掛からないか）、そして取り掛かったとしても試験が十分速く行われるか（例えば患者のエントリー等が速やかに行われているか）という問題が重要である。この点に関しては十分なデータが存在していないものの、状況は悪化しつつある可能性がある。

本邦における適応外使用の直接の原因は、昨年度の報告書にも述べられているとおり、(2)及び(3)にあると考えられる。(2)の、薬事法上の製造承認が企業による申請主義に基づく承認であることに関しては、例えば有害事象発生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を行うことは、経営面から困難を伴うことは確かである。そうした製薬企業に「社会的責任」や「社会貢献」の一言で開発を強いることは長期的にみて適当でないことは明らかであり、この適応外使用の構造を対症療法ではなく根本的に改めようとするのであれば、何らかのインセンティブを製薬企業に与えることができないかを検討すべきである。

本邦における適応外使用問題の最大の直接的要因が「(3)薬事法に基づく承認と保険診療とが一对一で対応していること」については、本報告書において再度関係する問題点を提示したい。

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。」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収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、さらには、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）は認められない。これが各種医薬品の適応外使用を生んでいる直接的な原因である。ある製品がある効能・効果、用法・用量で国内で承認されている中で、別の効能・効果、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相試験の結果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場合、医師はそうしたエビデンスが信頼するに足ると判断した場合には自らが行う治療にそのような新しい治療を導入する（ことがある）。そのような状況に至ると、当該効能・効果、用法・用量について薬事法上の承認がないという理由だけで、当該製品の使用は適応外使用と呼ばれ、保険診療では原則として認められないものとなり、全額自己負担となる。この問題はがんのような生命にかかわるような疾患では一方、米国においては FDA の承認と保険診療とは必ずしも一対一対応となっていない。このことは法律上の規定としても明らかである。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 Act (http://www.ssa.gov/OP_Home/ssact/comp-toc.htm) 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（ただし、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置かれている。

（以下抜粋）

(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.

重要なのは、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（概要、大要）”が、償還の可否判断に重要な役割を担っている点である。内容を見ると、例えば抗がん剤では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（具体例については、昨年度報告書の表2を参照すること）。

加えて、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であることである。このプロセスの詳細は Medicare 保険償還の手順書（Carriers Manual Part 3 Part II coverage and Limitations）（http://www.cms.hhs.gov/manuals/14_car/3b2049.asp_-_2049_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）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。

各種民間保険についても同様のシステム（例えば 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。

このように、日本においては薬事法の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。今般の未承認薬の使用機会の提供には、これらの使用を治験扱いとすることにより薬事法の体系に盛り込むという理念が背景にあり、薬事法による承認と保険の薬剤費償還の問題の乖離を本質的に解決しようとするものではない。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については、そのような考え方を取り入れる可能性を考慮すべき

と思われる。

ただし、医薬品担当の規制当局（例えば FDA）による集中的な審査を受けない「承認」、いわば第三者の「承認」の場合に生じるデータの中立性や信頼性に対する懸念はある。しかし、各種専門家により構成される委員会等での審査・パブリックコメントの活用により中立性・透明性の懸念に応える仕組みが存在している。また、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（詳細については昨年度報告書参照）。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図られている。これは、直接法律によらない規制（指導）（「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）にもとづく臨床試験の質の担保が図られている日本との大きな相違点である。

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 Costs

（http://www.cms.hhs.gov/manuals/06_cim/ci30.asp）を保険でカバーするシステムに変更した点（<http://www.cms.hhs.gov/coverage/8d2.asp>）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。

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ような仕組みを構築すべきである。

検討の方向性（何らかの保険と薬事法の関係の見直し）を実現するためには、しかし、現に我が国において実施されている仕組みからの変更が前提となる。具体的な方策の検討を行うにあたっては、次のような点を十分考慮する必要がある。

- (1) 薬事法の治験以外の臨床研究一般に対する規制（ルール）が存在しない（ガイドライン（指針）は存在するものの）現状を踏まえつつ、保険側の手堅い対応が採られているのもまた現実である。「卵が先か、鶏が先か」の議論に陥らぬよう注意する必要があるが、保険制度の整備と臨床研究の規制（ルール）の環境整備は少なくとも同時に行う必要があるのではないか。
- (2) 各国の保険制度は、歴史的背景・国民性・医療環境等の相違を踏まえ、実に多様である。我が国の保険制度のあり方を考える上では、上述の米国（の一部の公的保険等）の例のみならず、欧州の日本と社会保障制度や保険制度が近い国における状況（次項に記述）

も参考にすべきである。

欧州の現状：

2001 年 4 月に欧州共同体 臨床試験指令 (Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use) が公布された。(指令内では 2004 年 5 月 1 日までに各国での施行が求められている) これを受けて、EU 域内では製薬企業スポンサーで承認申請を目的とする臨床試験 (我が国における治験) のみならず、研究者主導のすべての臨床試験について GCP に準拠することが求められるようになった。これを我が国の状況と比較すると、我が国では法令に基づいて GCP 準拠が求められているのは治験のみであって、それ以外の場合は実施する研究の内容に応じて「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 16 日厚生労働省告示第 255 号) をはじめとする各指針に準拠することが求められているが、法令に基づくものではない。EU 域内ではこの指令の公布により適応外使用での臨床試験実施が困難になりつつあると認識されている。しかしながら、本邦においては医師主導治験の導入で明らかなように適応外使用や未承認薬使用問題を巡って研究者 (臨床医) 個人の業務に関する負担が過大に求められている現状と異なり、欧州においては適応外使用、未承認薬問題への対応に際しては、医療機関あるいは研究費を交付する機関 (たとえば英国の MRC (Medical Research Council) やフランス国立がん研究所 (Institut National du Cancer) など) が組織として GCP 準拠下での臨床試験実施体制の整備と人材育成の努力を開始している点は注目すべきである。これは、欧州共同体 臨床試験指令の中で、“sponsor” と “investigator” を明確にかき分けて役割を記述している点からも明らかで日本の医師主導治験に関する省令 GCP ではそれがあいまいな記載となっている。(詳細は参考資料③の欧州調査報告書を参照のこと)

－保険診療と臨床試験－

研究者主導の臨床試験 (academic clinical trial, 日本でいうところの治験以外の臨床試験) を保険診療の中で実施できるシステムが今回調査を行った英国とフランスでは整備されている。これは、先に調査した米国の Medicare が公的研究費を受けて実施される臨床試験の routine cost 部分を保険でカバーする仕組みを設けているのと同様に日本での新たな仕組みの導入に参考になると思われる。その際に日本以外の先進国では治験と、それ以外の臨床試験とを区別していないことに留意すべきである。フランスでは医薬品に関する規制当局である AFSSAPS (フランス医薬品庁: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) の審査する年間 1300 件あまりのプロトコルのうち 20% が研究者主導の臨床試験 (日本でいう治験には相当しない臨床試験) に関するプロトコルであり、そのうち 95% が適応外使用であるにもかかわらず、routine patient care

cost（日本の治験における特定療養費部分に相当すると思われる）は公的保険でカバーされ、研究的診療部分のみを研究機関がカバーする体制となっている。なお、フランスでは臨床試験においては薬剤費を患者に請求できないことになっており、研究者が負担する場合と企業が無償提供する場合がある。

さらに、がん領域では、今年発足したフランス国立がん研究所が、今後、そのような研究者主導臨床試験のうちの優れたものを選別し、薬剤費や研究的診療部分のコストを研究費で賄うシステムを導入することになっていることは注目に値する。

一方、英国では、後述のように医療費については NHS の規定に従うことになっており、医薬品に関する規制当局である MHRA（イギリス医薬品庁：Medical and Healthcare Products Regulatory Agency）は適応外使用については医師と患者の間の個別の問題であるとの考え方から原則としてクレームをつけることはない。

臨床試験と保険診療との関係を見てみると、英国最大の科学研究費拠出機関である MRC（Medical Research Council）から研究費を受けて臨床試験を行う場合には、MRC と NHS（National Health Service）の間には“Partnership Agreement”という取り決めが締結されており、NHS から R&D approval という承認、MHRA から CTA（clinical trial authorization）approval という承認、さらに倫理委員会の承認の3つが揃っていれば、臨床試験は NHS の公的保険診療の枠の中で実施でき、研究的診療部分については MRC が研究費でカバーするシステムが整備されている。なお日常診療の中での適応外使用については、英国では、医師がまず製薬企業に医薬品の無償提供を打診し、それが実現しない場合には、NHS 本部に“subvention funding program”申請を行うシステムとなっている。申請が認められれば NHS 本部から各地域 NHS に当該経費が拠出される仕組みとなっている。

－ 補償(non-negligence harm への対応)と臨床試験－

本邦では医師主導治験の制度の導入にあたって治験を実施する医師には補償（治験保険への加入あるいは医療の提供という形で）責任が義務づけられていることが、臨床試験に補償を義務づけていない米国のシステムと大きく異なる点である。

一方、欧州をみると、フランスでは、臨床試験ひとつひとつを補償条項を含む保険でカバーすることが義務づけられている。ただし保険の契約者は 80%が企業、20%が医療機関であり、個人でそのような契約をしている試験は年間数件に過ぎないという実態であり、個人ではなく組織が臨床試験に責任を負うという社会システムが構築されている。英国では MRC のサポートする臨床試験の場合、補償責任は MRC が負うようになっており、過去 10 年間で 3 件の補償要求があり、うち 1 件は賠償責任と判明したため NHS が対応し、1 件が係争中で、1 件のみ 2 日間の休業補償がなされたのが実態である。MRC サポート以外の臨床試験の場合、医療機関が補償特約を持つ保険に加入できるシステムが整備されており、それで対応している。

－compassionate use（例外的使用）－

さらに未承認薬使用（compassionate use（例外的使用））についても欧州では注目すべき展開が起りつつある。1994 年来、フランスで導入されて一定の成果を挙げてきた ATU（Autorisation Temporaire d'Utilisation）の制度のうちコホート ATU（参考資料⑩を参照）の制度にならい、欧州医薬品庁（EMA）が集中的に例外的使用をコントロールするシステム作りが始まっている。

当該システムを規定する法令については現在ドラフト段階で未公開である（<http://www.ema.eu.int/htms/general/direct/legislation/legislationhuman.htm>）。このシステムが実施に移されると、欧州において例外的使用のできる医薬品のリストを EMA が公開することになるようである。

なお英国では、未承認医薬品（“local prescribing formulary” に掲載されていない医薬品）を日常診療で使用する場合には各地域 NHS が使用可否を当該 NHS の経済的な余裕に応じて判断する仕組みとなっており、MHA の関与は無い。

5. 優先順位を付けるためのルールの必要性

全ての適応外使用を抜本的に解決しようとするのは現実的ではない。世界各国のこの問題へのアプローチの仕方とその成果を観察すればこのことは明らかである。「患者の要望」全てに一度に、一様に応じるわけにはいかない。この問題に何らかの対応を行うにしても、対応に優先順位をつける必要があるが、どのような優先順位の付け方が適当かについては様々な考え方がある。

優先順位を付けるに当たっては、（少なくとも）優先順位を付ける責任を負った人々が、例えば「様々な制約の下で国民の健康を最大にするにはどうしたらよいか」という共通の目標を有していることを認識していなければならない。このような共通認識を得ることは、しかし、少数の人々の間であってもそれほど容易ではない。現に何十年もの間、健康保険と薬事法の運用はそれぞれが独立して行われてきたという歴史がそれを証明しており（医薬品の費用対効果が保険・薬事法の運用の現場で意思決定の「重要な」ツールとして使われたことがないのがその例である）、医療の分野の目的の共有に関しては当面根本的な解決が図られる気配はない。

マスコミ等を通じて発する「声が大きい」ことは、優先順位を付ける上で考慮する事項ではあるが、それが判断基準の全てであるような仕組みはむしろ健全ではない。単なる「声の大きさ」ではなくて、「国民の健康」と実質的にもっと繋がった指標を求める必要がある。例えば NIH の研究資金の分配に際しては、国民の疾患負担が一つの目安となっていることは広く知られている。同様に我が国においても、国民全体の疾患負担を比較考量（例えば、小児の方が抗がん剤の分野よりも深刻なのかどうか。循環器系への介入の方が重要なのか等）しての優先順位付けが必要である。ただしこれは、優先順位付けそのものに評価に用

いられる各種の健康評価指標（Life-Year や Quality Adjusted Life Years 等々）の理解や用いられる方法論が、意思決定の上位にいる人々（例えば薬事食品衛生審議会委員、中央医療協議会委員等）や厚生労働省の担当部局の責任者にある程度浸透しないと実現可能性はないという意味で、やや長期的な対応課題ではある。

6. 「治験」を「適応外使用」の解決策とする場合に考慮すべき点

6.1 医師主導の治験の活用に関して

伝統的に本邦の規制当局の考え方には、何かの目的を達成するのにインセンティブの考察が欠けている。今般の国内未承認薬の患者への使用機会の提供（3. 参照）では、そのような未承認薬の提供が薬事法上の治験という形で行われることとなった。しかし、「治験」という取扱い上のステイタス（位置づけ）は、その外枠（薬事法上の扱い等）・内部（行為のあり方等）を法律やガイドラインで厳格に縛ることにより与えられるものであり、多くの医師にとってはありがたいもの・嬉しいものではない。その意味で今般の施策は、医師（自ら治験を行う医師）に規制当局が「社会貢献をしてくれることに感謝します。ではそのための料金を払ってください」と言っているのが実情である。

言うまでもなく、治験は科学的な実験であり、実験の質を保証するための様々な（非常に面倒な）手続きが要求されている。そのための基本的なルールが「臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice (GCP)）として定められているが、本質的に GCP はある程度の組織的な対応を前提としており、個人のレベルで対応することが困難な規定も多い。例えば、世界各国における有害事象の発生の確認や治験薬 GMP の遵守は、何らかのレベルでの製薬企業の（協力的）関与に拠らなければ実効性のある保証は不可能である。「治験」を未承認薬に係る広義の適応外使用の解決の方策として選択したということは、必然的に自ら治験を行う医師にそれに要する時間（これが最も重要な費用の要素である）、金銭的費用といった負担をかけることは明らかである。

平成 17 年 3 月現在、厚生労働省関係部局において、このような諸問題への対応を検討中であり、具体的な施策や方針がまもなく出されると思われる。本稿では問題の根本に立ち返って対応に求められる視点を整理する。

何よりも医師主導の治験の実施に伴う各種の負担を軽減する必要がある。すなわちこれらの参加主体に係る治験実施の「費用」を下げることである。適応外使用が直接の引き金となった医師主導の治験については投与時点での患者の安全面での配慮が許容できる範囲で、事務手続きを簡略化するのは一つの考え方である。モニタリングや監査のやり方をごく簡便なものとする（例えば重篤で予測できない有害事象以外の有害事象等の報告を簡易なものとする（米国の公的研究で行われているような年次報告を採用する）のは一つの例である。また、面倒な文書管理や保存（文書管理等）を簡略化する方針を打ち出すのも一つの方向である。

最近、医師主導の治験を含め、治験において発生する文書（すなわち事後的に治験の行為を再現することが可能になるような文書）である必須文書一覧の見直しが行われ、大幅な文書の合理化・整理（例えば二つの文書をまとめて一つにできる等）が可能であるとの解釈が規制当局から示されている（平成 16 年 10 月 18 日付医薬食品局審査管理課事務連絡「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について」参照）。医師主導の治験が既に数件計画・実施されており、そのような治験を実施する上での治験事務局等のノウハウも今後徐々に蓄積していくであろう。現場からの声を踏まえて、（得られる成果に比して）負担の大きすぎる手続きや文書等をより簡便なものに見直していくことは常に必要である。

治験を実施する医師への直接的な支援・補助も必要である。直接的な支援・補助とは、例えば研究費等の形での金銭的補助であり、また、治験実施の方法や手続きに関するマニュアルの配布や治験に関する研修の実施も広い意味での支援・補助にあたる。国の方針として治験環境の整備を実施するのであれば、そのような直接的な支援の形態をとることは何ら不自然ではない。

6.2 産業界の協力を得るための前提

製薬企業は無条件で医師主導の治験に協力すべきであるとする考え方には無理がある。治験薬の提供等といった製薬企業の医師主導の治験への協力を「社会的責任」などという曖昧な言葉で済ませることは、日本における医薬品の長期的な供給を巡る問題の本質を見て見ぬふりをするという態度でもある。例えば、海外において承認された医薬品について、当該医薬品の承認を持つ製薬企業がどのような条件でなら「治験」という形で供出しようのかという判断については、各社がその後に日本でその薬剤をどのような形で販売していく予定か（そもそも販売する予定があるかどうかとも問題だが）の長期的な見通し・予測（将来の売り上げ等における期待を当然含む）と関係する。短期的には「治験」という形での費用を負うことがあっても、将来の収益等への期待がそれを上回るのであれば、「治験」という形での協力は十分得られるはずである。問題は、そのような筋書きの背景として、長期的な見通し（治験への協力や得られた治験データがどのように将来の承認審査等に活用されるのか（あるいはあえて活用しなくても良いのか）に係る見通し）を可能にするような規制当局の姿勢を、「前もって、明確に」示すことができるか否かである。例えば、「一部の治験データについては、企業の本邦における開発戦略に支障のない範囲で整理し、活用すれば良い（場合によっては申請に使用しなくても良い）」とする姿勢を審査当局が明確に示すことは、薬事法を杓子定規には捉えない姿勢を明確にする上で、きわめてインパクトの大きなスタンスの提示となる。

なお、そもそも企業による開発が自発的には起きていない領域へは製薬企業へのインセンティブを与える必要があるが、そのような財政的な支援が困難であれば、別の形での報償（例えば厚生労働省が当該医薬品の承認の経緯（関係企業名を明確にしつつ）をマスコ

ミ等を通じて明らかにする等も十分に効果のある方法であると考え（経済学の言葉での「評判 reputation」の活用である。インセンティブの形態は金銭的なもののみとは限らない）。ただし長期的には、どの分野にお金をかけるのかという根本論（先ほどの「制約下での健康の最大化」）に基づく薬価の付け方等の問題である。これは医療制度と薬事制度の根幹に関わる問題である。

7. まとめ

「適応外使用」を、薬事法と現実の医療の提供の間で必然的に生じる乖離の顕れと見るのであれば、これを必要以上に否定的に批判したり、また、著しい社会的費用を費やしてこれを見かけ上解決したようにみせることは健全ではない。重要なのは、必然的に生じるそのような乖離についてのタテマエ論ではなく、乖離に伴って生じる実質的な不都合 inconvenience がどの程度大きいかを時点、時点ごとに判断し、その時点でのその国の医療環境に応じた対応を行うことである。実質的な不都合（社会的な損失）としては、もちろん医師が本来患者に用いるべき薬剤が使用されないことが最も重要だが、それ以外にも、患者に副作用等が生じた場合に医師に発生する様々な意味での損失、保険の取扱いの曖昧さ（不透明さ）により生じる医療機関の間の不公平・不平等感（不愉快な気持ち）、そしてそのような曖昧さ（不透明さ）が医薬品を供給する製薬企業の研究開発への負のインセンティブ disincentive となること等が考えられる。曖昧さ（不透明さ）は、米国の本問題への対応（4.2 参照）を見てもわかるとおり、制度自体の不完全さ（どのような制度も不完全である）自体から生じるものではなく、制度の不完全さを放置して解釈でごまかそうとする受身の姿勢から生じているように思われる。

数十年にわたって議論されてきた未承認抗がん剤等の使用あるいは適応外使用の問題が、なぜこの数年で急にマスコミを含む関係者に取り上げられ、問題視され、国会でも議論され、今般のような緊急的な解決の方策が採られたのか。その原点に立ち返りつつ、適応外使用に係る諸問題の実質的・現実的な解決の道を探るべきである。

D. 結論

上の本研究班の検討結果を踏まえ、本邦における「適応外使用」に係る実質的諸問題の解決を図るために、引き続き必要な検討を継続し、その結果を法規制等の改正につなげていく必要がある。

E. 健康危険情報

該当する情報はない。

F. 研究発表

本研究結果に直接関係する研究発表等は行われていない。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当する事実・予定はない。

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」に関する留意点に関する研究：生活習慣病領域を中心に

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

医薬品の適応外使用については、共通の問題と個々の疾病領域に特有の問題との双方を合わせてみていく必要がある。患者数が多く、長期にわたる服薬が必要となる生活習慣病領域における検討では、原則的に大規模臨床試験による有効性および安全性の確認が不可欠であると考えられる。

これらの領域における適応外使用問題の解決のためには、大規模臨床試験を産官学共同で実施できるような制度の創設、大型で長期の公的研究費の導入、多施設共同臨床試験の中央事務局機能及びデータセンター機能を持つプラットフォームの整備、医療従事者の臨床研究に関する教育など、治験の枠組みとは別個に大規模臨床試験実施支援策を講じていく必要があると考えられる。

一方、当該医薬品および対象となる患者群の性質や治療の現状等によっては、専門的医療機関への限定的承認や、投与登録制等のシステムの導入など、有効性および安全性の確保を可能としつつ早期臨床使用への道を開くことも考える必要がある。また、適応外使用医薬品の治験外の臨床試験を登録制とし、臨床試験の中で臨床使用できるとともに、試験結果を承認申請資料の一部として使用可能とするといったシステムも、米国などの制度を参考に考えていく余地があると思われた。

A. 研究目的

医薬品の適応外使用については、全ての疾病領域で同等の議論をすることは困難である。共通の問題と個々の疾病領域に特有の問題との双方を合わせてみていく必要がある。特に、患者数の多寡、疾病の重症度と治療目的等は、医薬品開発に大きく影響する因子である。

本稿では、生活習慣病領域をとりあげて、適応外使用に関する留意点について研究し、今後の方向性について検討した。

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、日・米・欧の規制当局等が提供する医薬品関連情報をインターネット検索した結果および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. 研究結果

1. 生活習慣病治療薬の特徴

1.1 生活習慣病における治療目的

高血圧、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症等の生活習慣病は、緊急事態（高血圧性脳症、高浸透圧性昏睡、痛風発作等）以外は無症状である。検診や医療機関を受診しなければ、自らが生活習慣病に罹患しているかどうかを知ることすら困難であることが多い。従って、生活習慣病の治療目的は「症状の軽減」ではない。長年にわたる疾患の進行により全身の合併症が出現するのを防ぎ、最終的に「生命予後の改善」を得ることを目的として治療を行う。現在では、生活習慣病を放置すると動脈硬化が進行し、脳梗塞や心筋梗塞、腎障害等を合併し、果ては死に至ることは医学上の常識とされている。しかし、これらの基礎的な事実、Framingham study などの大規模で長期的な臨床研究が行われて得られた知識である。生活習慣病では、多くの場合、発症から問題となる症状の発現までの時間的経過が非常に長く、原因と結果との関係を直感的にとらえることが難しい。また多数の遺伝子や生活習慣が複合的に影響を及ぼすため、疾患の発現パターンや重篤度等の個人差も大きく、少数例での検討や短期間の観察では、真の治療効果を知ることが困難である。以下に、過去の事例から得られる教訓的事実をいくつか挙げてみよう。

事例1 一時的な「症状軽減」と「生命予後改善」は時として相反する

1980 年後半に心筋梗塞後の突然死を予防する目的で、心筋梗塞後患者の心室性不整脈に対して抗不整脈の治療効果を検証する大規模臨床試験 CAST(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) (Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324: 781-788.) が実施された。2309 名の被験者に 3 種類の抗不整脈薬もしくはプラセボが投与された。開始当初、多数の被験者で不整脈の抑制が確認され、一見抗不整脈薬は有効かと思われた。しかし、10 ヶ月後には、3 種類

の薬剤のうち 2 種類の薬剤投与群で死亡率の増加（投与群 7.7%に対し、プラセボ群 3.0%、relative risk 2.5、95%信頼区間 1.6-4.5）が明らかとなり、これらの薬剤投与は直ちに中止された。この研究結果は医療現場に非常な衝撃をもたらし、抗不整脈薬の有する催不整脈効果が注目され、その後の不整脈治療に大きな影響を与えた。

事例 2 短期使用による有効性が長期的な有効性を保証するものではない

強心薬の vesnarinone (Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-155.) は、577 名の重度心不全患者に対する 6 ヶ月間にわたるプラセボ対照二重盲検試験の結果、全死亡を 62%減少させるという明確な有効性を示した。しかし、その後実施されたより大規模（全被験者数 3833 名）でより長期（最長観察期間 489 日）のプラセボ対照二重盲検試験 (Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med*; 1998; 339: 1810-1816.) では、vesnarinone 投与群はプラセボ群に比べて生存期間が有意に短縮し、かつ用量依存的に死亡率が上昇するという結果であった。なお、生活の質 (quality of life) の検討では、vesnarinone 投与群はプラセボ群に比べて一時的ではあるが有意に改善がみられた。この研究の結果、vesnarinone は欧米ではまったく使用されることはなくなり、国内においても厳格な制限下の使用に限られることとなった。

事例 3 治療効果がリスクとベネフィットのバランスによって決まる

アスピリンの抗血栓効果と虚血性心疾患および脳卒中の再発予防効果はよく知られた事実であるが、出血を増強することにもまた知られている。Antiplatelet Trialists' Collaboration が 1988 年に初めて 25 本の臨床試験（被験者総数約 3 万人）のメタ分析を行った結果、虚血性心疾患および脳卒中の再発予防効果と血管死の減少効果が確認された (Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet therapy. *BMJ* 1988; 296: 320-332.)。2002 年に行われた 3 回目のメタ分析 (Antithrombotic Trialists' Collaboration に改称) では複数の抗血小板剤を用いた 287 本の臨床試験結果を分析しているが、このとき脳卒中の病型別分析が加えられ、脳梗塞の減少効果が 30%であるのに対して、脳出血の増加効果は 22%であった (Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborate Meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.)。これらの結果より、脳梗塞の既往のある患者に対しては、脳梗塞の再発予防効果が出血の増加効果に比べて大きいと判断されている。

一方、アスピリンの一次予防効果を検討した 5 本の大規模臨床試験のメタ分析では、虚血性心疾患の一次予防効果は確認された (オッズ比 (OD) 0.72) (Hyden M, Pignone M,

Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Prevention Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 136: 161-172.) ものの、脳梗塞予防効果は OD が 1.03 (Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: Meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol 2000; 57: 326-332.)、脳出血増加効果は 1.4 (有意差はなし)、さらに頭蓋外出血 (主に消化管出血) は 1.7 と、有意に上昇していた (Sudlow C. Antithrombotic treatment. In: American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, ed. Clinical Evidence. London, BMJ Publishing Group: 2001.)。これらのエビデンスより、アメリカ心臓病学会のガイドライン (Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Circulation 2002; 106: 388-391.) では、虚血性心疾患の一次予防としてのアスピリン使用を、消化管出血や脳出血のリスクが高くなく、かつ虚血性心疾患のリスクが 10 年間で 10% 以上と考えられる患者に限って推奨している。また、脳卒中の一次予防としては推奨されていない。

生活習慣病領域の治療薬の全てが上記に合致するわけではないが、基本的に、投与対象の規模、予想投与期間、使用目的等に鑑み、多数の患者が長期にわたり服用を続ける可能性の高い薬剤については、上記のような教訓的事実を忘れることなく、承認後も薬剤の有効性および安全性の評価を続けるシステムを持つべきであろう。

1.2 生活習慣病治療薬剤における海外と国内の用量差

他の領域と同じく、生活習慣病領域においても、海外と国内の双方において、ほぼ同様の効能・効果の承認を取得している薬剤が多数存在する。その中で (これも他領域と同様に)、国内外において承認用法・用量が異なる薬剤がみられる。以下に、いくつかの例を挙げる。

例 1 チクロピジン (血小板凝集抑制剤)

効能：虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓

米国；500mg/日 国内；200～300mg/日

例 2 アルテプラゼ (組織プラスミノゲンアクチベーター)

効能 1：発症 6 時間以内の急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解

米国；100mg/body 国内；0.5～0.75mg/kg

効能 2：発症 3 時間以内の急性期脳梗塞における血栓溶解 (国内未承認)

米国；0.9mg/kg 国内；0.6mg/kg (治験使用量)

例 3 カルベジロール (β ブロッカー)

効能：慢性心不全 (維持量として)

米国；12.5～50mg/日 国内；5～20mg/日

例4：スタチン類（コレステロール降下剤）

効能：高コレステロール血症（表1）

表1．スタチン類でみられる米国と国内の承認用量差

	米国	国内
アトルバスタチン	10～80mg/日	10～40mg/日
プラバスタチン	10～80mg/日	10～20mg/日
シンバスタチン	5～80mg/日	5～20mg/日
フルバスタチン	20～80mg/日	20～60mg/日

上記の例の中で、新 GCP 施行前に承認され、国内外の用量差の根拠が判然としないものもあるが、カルベジロールや一部のスタチン類などでは、新 GCP 下で国内治験が実施されており、既承認量における有効性が確認されている。このような用量差が生じる理由は、生活習慣の違い、遺伝子多型の分布の違い等、原因は必ずしも明らかではないが、このような差が厳然として存在することは臨床現場の医療従事者も実感しているのは事実である。適応外使用の対象となる薬剤は、どのような形式によって国内における使用を認めるかに関わらず、何らかの形で国内における至適用量と治療効果を検討することが必要となろう。

なお、2005 年 3 月に、米国食品医薬品庁 (FDA) は新たなスタチン製剤である rosuvastatin（国内未承認）に関する緊急安全性情報を発表した。その内容は、既知の副作用である横紋筋融解症および腎障害に関する注意喚起であるが、興味深いことに、それらの副作用が起こりやすい患者群として、アジア系アメリカ人が特定された。これは、市販後に実施された薬物動態試験において、アジア系アメリカ人では白人に比べて血中薬物濃度が 2 倍高くなったという結果に基づいて行われた措置である（FDA News, FDA provides updated patient and healthcare provider information concerning Crestor. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01159.html>）。

2. 市販後安全性調査の重要性

2.1 医薬品の Market Withdrawal：米国の現状

米国では、一旦 FDA の承認を受けた医薬品が、市販後調査等により安全性の懸念が高まったために市場から撤退する（market withdrawal）事例が、平均 1 件/年みられている（表 2）。

表 2．米国における既承認薬の Market Withdrawal

Year of Approval	No. of Withdrawal / No. of Approved (%)
1979-1983	3/95 (3.2)
1984-1988	5/113 (4.4)
1989-1993	3/127 (2.4)
1994-1998	4/172 (2.3)
1999-2000	1/60 (1.7)

米国 FDA 発表資料 (<http://www.fda.gov/cder/present/roundtable/sld004.htm>)

2.2 市販後に生じた副作用による Market Withdrawal

事例 1. Troglitazone (耐糖能異常改善薬 米国商品名 Rezulin、国内商品名ノスカール)

Troglitazone は、耐糖能異常の改善薬として、1997 年 1 月に FDA により承認された。市販後に、重篤あるいは致死的な肝障害の発生が多数報告されたため、添付文書が数回にわたり改訂され、肝障害のリスクと血液検査によるモニタリングの必要性が記載された。さらに、1999 年 3 月には FDA の Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee が開催され、肝障害のリスクについて検討が行われた。2000 年 3 月、本剤と同じクラスの後発 2 薬品の方が本剤に比べて肝障害のリスクが少ないと判断され、FDA が Troglitazone の market withdrawal を要請、会社 (Parke-Davis / Warner-Lambert 社) は同意した。最終的に本剤によるとと思われる肝障害は 90 名以上報告され、うち 68 名が死亡、10 名が肝移植を受けた。

参考：

- 1) Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474-85.
- 2) HHS News. Rezulin to be withdrawn from the market.
(<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00721.htm>)

事例 2. Cerivastatin (コレステロール降下薬 米国商品名 Baycol、国内商品名バイコール、セルタ)

Cerivastatin は、1997 年に FDA の承認を取得した。市販後に、他のスタチン製剤に比べ、多数の横紋筋融解の事例が FDA に報告された (表 3)。特に、米国内で重篤な横紋筋融解による死亡例が 31 例報告され、うち 12 例が gemfibrozil (高脂血症治療薬、米国商品名 Lopid、国内未承認) との併用例であった。この事実を受け、2001 年 8 月に Bayer 社は market withdrawal を決定した。

表 3. 米国内の全スタチン製剤の市販後における横紋筋融解死亡例の報告数と処方数 (FDA 公表データ)

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Cerivastatin	合計
承認日	1987/8/31	1991/10/31	1991/12/23	1993/12/31	1996/12/17	1997/6/26	-
横紋筋融解の 死亡例	19	3	14	0	6	31	73
市販開始後の 処方数	99,197,000	81,364,000	116,145,000	37,392,000	140,360,000	9,815,000	484,273,000
報告率(処方 100 万件当た り)	0.19	0.04	0.12	0	0.04	3.16	0.15

(Staffa JA, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002;346:539-540. より改変)

参考：

- 1) FDA Talk Paper. Bayer voluntarily withdraws Baycol.
(<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01095.htm>)
- 2) Staffa JA, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002;346:539-540.

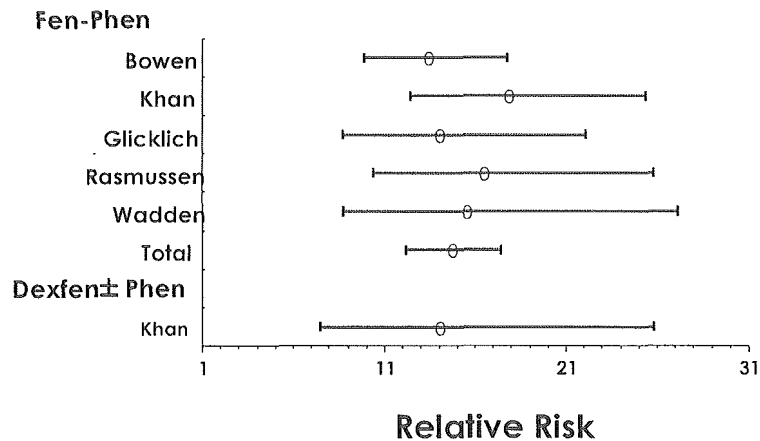
事例 3. Fenfluramine and Dexfenfluramin (抗肥満薬 米国商品名 Pondimin (fen)、Redux (dexfen)、国内未承認)

1959 年、FDA は phentermine(米国商品名 Adipex, Fastin, Lonamin)を抗肥満薬として承認した。このときの用法は短期間(数週間)の単独投与であった。1973 年、FDA は fenfluramine を短期間(数週間)の単独投与の用法で、抗肥満薬として承認した。さらに、1996 年には dexfenfluramine が抗肥満薬として承認された。承認時の用法は長期単独投与だが、1 年以上の使用に関する安全性は確立されていないとされた。その後、米国内では fenfluramine と phentermine(fen-phen)の長期併用投与が盛んとなった(いわゆる適応外使用の状態)。

1997 年 7 月、Mayo Clinic と Mayo Foundation の研究者が”fen-phen”併用療法中の女性 24 名の心臓弁膜異常を報告した。これを重くみた FDA は、同月、全国 70 万人の医師に手紙を出し、症例報告を奨励、同年 9 月には 144 例の心臓弁膜異常の症例報告が集積された。うち 113 例の解析より、98%が女性、年齢中央値 44 歳、79%が fen-phen 併用投与、発症までの平均薬剤投与期間 9 ヶ月、77%が有症状、27 例(24%)が弁置換術を受け、うち 3 名が術後死亡したという事実が明らかとなった。また、無症状の患者における心エコー研究のデータからも弁膜異常の多発が確認された(図 1)。同年 9 月 15 日、fenfluramine と dexfenfluramine の market withdrawal が決定された。なお、Fen-Phen は原発性肺高血圧症を引き起こすことも指摘されている。

図1. 心エコーでみた Fenfluramine 及び Dexfenfluramin の心臓弁膜症の Relative Risk

Relative Risk of Valvulopathy from Echo-Based Prevalence Surveys; CARDIA as Reference



米国 FDA 発表資料 (<http://www.fda.gov/cder/news/slides/sld013.htm>) より改変

参考：

- 1) FDA announces withdrawal fenfluramine and dexfenfluramine (Fen-Phen). (<http://www.fda.gov/cder/news/phen/fenphen@r81597.htm>)
- 2) Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations, November 1997. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report 1997;46:1061-1066.
- 3) Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermin. N Engl J Med 1997;337:581-588.
- 4) Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;335:609-616.