

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金  
厚生労働科学研究特別研究事業  
総括研究報告書

医療用医薬品の適応外使用に係る情報提供の現状把握とガイドライン作成のための調査研究

研究代表者 渡邊 伸一 帝京平成大学薬学部教授  
分担研究者 益山 光一 東京薬科大学薬学部教授

研究要旨

製薬企業による情報提供活動のうち、国内において医療用医薬品として製造販売承認を受けていない薬剤の使用情報又は承認された効能・効果、用法・用量から逸脱した使用情報である、未承認薬・適応外薬等に係る情報の提供の現状について、日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会及び日本ジェネリック製薬協会を対象に調査を行った。

製薬企業による未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の現状を分析した結果を踏まえて、平成 30 年 9 月に厚生労働省が公表した「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」の第 4 の 3 の未承認薬・適応外薬等に関する情報提供について、製薬企業が留意すべき事項を Q & A としてとりまとめた。

## A. 研究目的

近年、高血圧治療薬の臨床研究に関連した不適切な販売促進用資材の使用などの事例が発生したことなどから、製薬企業の販売のための情報提供の適正化に向けた監視指導の強化が厚生労働省において進められており、基本的な方針を示すため、平成 30 年 9 月に「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」(平成 30 年 9 月 25 日付け薬生発 0925 第 1 号厚生労働省医薬・生活局長通知)が示された。

一方で、医療現場では、成人を対象とした臨床試験では有効性・安全性が確認されていないものの、小児への適用を実施する必要がある場合や強い副作用が懸念される場合に承認で定められた用法用量より低用量での処方が求められるケースが多くあり、その際には製薬企業からの関連情報の提供が必要となることから、その際の情報提供依頼に製造販売業者が積極的に対応できるようにするためにも医薬品医療機器等法第 68 条(承認前の医薬品等の広告禁止)との関係でルール明確化の必要性を関係審議会からも指摘されており、未承認薬・適応外薬等に関する情報提供について、上記ガイドラインに盛り込まれた。

しかしながら、上記ガイドラインでは当該ルールに関する記載は基本原則を定め

たものであり、かえって承認前広告を誘発する可能性も否定できないことから、本研究では、製薬企業による情報提供活動のうち、未承認薬・適応外薬等に係る情報提供に焦点を当て、製薬企業によるこれらの情報提供の現状を調査し、情報提供の現状及び課題を確認するとともに、患者に有効で安全な薬物治療が提供される観点から、平成 31 年 4 月から適用される厚生労働省が示した販売情報提供活動に関するガイドラインが適正に機能するよう、それを補完するため、製薬企業が留意すべき事項を Q & A としてとりまとめることを目的として研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. 未承認薬・適応外薬等に係る情報の提供の現状

#### (1) 調査対象と調査方法

本調査は、製薬企業による医療用医薬品の未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の現状を分析し、厚生労働省が示した厚生労働省が示した販売情報提供活動に関するガイドラインが適正に機能するために、製薬企業が留意すべき事項をとりまとめることを目的としていることから、情報提供の現状について多様な事例を把握する必要がある。そこで、新医薬品を製造販売し

ている製薬企業を調査対象に含めるため、研究開発志向型の製薬企業が加盟する団体である日本製薬工業協会及び米国で事業を行っている主要な研究開発志向型製薬企業とバイオテクノロジー企業を代表する団体である米国研究製薬工業協会（PhRMA）を調査対象団体とした。さらに、近年、後発医薬品の使用率が上昇していることも踏まえ、新医薬品とは異なり、後発医薬品に特徴的な未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の現状も把握できるよう、医療用の後発医薬品を製造販売している製薬企業の団体である日本ジェネリック製薬協会を調査対象とした。

調査方法は、研究代表者が、調査項目及び調査項目の説明の記載された調査協力依頼文書の電子ファイル及び回答フォーマットのExcelファイルを調査対象の3団体へ送付し、各団体が会員企業に対してこれらのファイルを配布し、会員企業から回答を回収して、電子ファイルで研究代表者に回答を送付する方法とした。

各団体へは平成30年11月8日（日本製薬工業協会及び日本ジェネリック製薬協会）又は9日（米国研究製薬工業協会）に調査依頼文書を送付し、平成30年12月7日を研究代表者への回答締切とした。

## （2）調査項目

本調査の目的は、平成31年4月から適用される「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」が適正に機能するように、製薬企業が留意すべき事項をとりまとめることであることから、製薬企業が行う未承認薬・適応外薬等に係る情報提供については、これまでに製薬企業が実施した情報提供事例に加え、これまでの医療用医薬品の情報提供の実績を基に、今後、発生すると想定される未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の事例についても、回答を依頼した。

情報提供の事例については、それらがどのような事例であるのかについて分類できるように、次のような項目1から項目9について調査を行った。

- 項目1 情報提供の事例
- 項目2 情報の提供対象
- 項目3 情報提供の担当者
- 項目4 提供する情報の分類
- 項目5 提供する情報の承認状況

- 項目6 提供する情報の出典
- 項目7 ガイドラインへの適否
- 項目8 ガイドラインの該当項目
- 項目9 ガイドラインへの適否の理由（懸念事項、改善案、コメントなど）  
製薬企業への調査項目の説明文書を資料1に示した。

項目1「情報提供の事例」は、前述のように、製薬企業が行う医療用医薬品の情報提供のうち、回答者が未承認・適応外使用に係る情報提供と考える事例、又は、これまでの医療用医薬品の情報提供の実績を基に発生すると想定される未承認・適応外使用に係る情報提供の事例について、その事例の状況を記述するよう依頼した。さらに、「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」第4の3「未承認薬・適応外薬等に関する情報提供」に示された条件に照らした情報提供の可否、及び運用上の考え方を細則（ガイドライン）として示す上で参考となるような事例の提供を依頼した。

項目2「情報の提供対象」は、項目1「情報提供の事例」における情報の提供対象者を、次の選択肢から1つ選んで記入を依頼した。

- 1 医療関係者（医師）
- 2 医療関係者（薬剤師）
- 3 患者
- 4 患者団体
- 5 一般人（消費者）
- 6 その他

項目3「情報提供の担当者」は、項目1「情報提供の事例」における情報提供の担当者を次の選択肢から1つ選んで記入を依頼した。

- 1 MR
- 2 M S L
- 3 くすり相談窓口
- 4 その他

項目4「提供する情報の分類」は、項目1「情報提供の事例」で提供する情報について、該当する分類を次の選択肢から複数選択可として記入を依頼した。

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
- 3 特定の背景を有する患者への投与（合併症・既往症、腎・肝機能障害患者、生殖能を有する患者、妊婦、授乳婦、小児、高齢者など）

4 剤形、品質(粉碎、脱カプセル時の安定性、PTPシート外の安定性など)

5 その他

項目5「提供する情報の承認状況」は、項目1「情報提供の事例」で提供する情報について、日本及び海外における承認状況、治験状況を次の選択肢から1つ選んで記入を依頼した。

- 1 日本・海外で未承認、治験なし
- 2 海外のみで治験中
- 3 海外のみで承認済み
- 4 日本で治験中(日本と海外で同時に治験実施中を含む)
- 5 その他

項目6「提供する情報の出典」は、項目1「情報提供の事例」で提供する情報について、その出典を次の選択肢から複数選択可として記入を依頼した。

- 1 治療ガイドライン
- 2 書籍
- 3 査読のある原著論文
- 4 査読のない総説など
- 5 査読のあり、なしが不明の論文
- 6 学会発表(抄録を含む)
- 7 社内資料
- 8 その他

項目7「ガイドラインへの適否」は、項目1「情報提供の事例」に記述した事例がガイドラインに適合すると考えるか、適合しないと考えるかを次の選択肢から1つ選んで記入を依頼した。

- 1 適合する
- 2 適合しない
- 3 適合するか適合しないか判断に迷う

項目8「ガイドラインの該当項目」は、項目7「ガイドラインへの適否」で、「適合しない」又は「適合するか適合しないか判断に迷う」を選択した場合、該当するガイドラインの項目を次の選択肢から複数選択可として記入を依頼した。

- 1 通常の販売情報提供活動とは切り分けること。
- 2 情報提供する内容は、要求内容に沿ったものに限定するとともに、情報提供先は要求者に限定すること。
- 3 医療関係者・患者等から情報提供を求められていないにもかかわらず、求められたかのように装わないこと。
- 4 提供する情報は、虚偽・誇大な内容であってはならず、科学的・客観的根拠

に基づき正確なものでなければならぬこと。また、情報提供にあたっては、要約、省略、強調等を行わないこと。

- 5 医薬品製造販売業者等による関与があった試験研究の結果やそれに基づく論文等を提供する場合には、当該試験研究が「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)若しくは「臨床研究法」(平成29年法律第16号)又はこれらに相当するものにより適切に管理されたものであること。
- 6 副作用の危険性が高まることや、臨床試験において有意差を証明できなかったこと等、ネガティブな情報についても適切に提供すること。
- 7 情報提供する医療用医薬品の効能・効果、用法・用量等が承認を受けていないことを明確に伝えること。
- 8 経緯、提供先、提供内容等、情報提供に関する記録を作成し、保管すること。
- 9 その他

項目9「ガイドラインへの適否の理由(懸念事項、改善案、コメントなど)」は、項目1「情報提供の事例」に記述した事例がガイドラインに「適合する」、「適合しない」又は「適合するか適合しないか判断に迷う」と判断した理由(ガイドラインの解釈等)、その他この事例に関する懸念事項、改善案などの記入を依頼した。

### (3) 回答結果の整理方法

回答については、各調査項目について、選択肢の件数を集計した。

### 2. 製薬企業が留意すべき事項

製薬団体から回答のあった未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の事例を検討し、平成30年9月に厚生労働省が公表した「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」第4の3「未承認薬・適応外薬等に関する情報提供」に示された条件に照らして、製薬企業が留意すべき事項をQ&A形式でとりまとめた。

とりまとめた製薬企業が留意すべき事項のQ&A案は、製薬企業から情報提供を受ける医療関係者の観点から、患者の薬物治療に支障が生じるようなことはないかなどを確認し、必要な修正を行うため、日

本医学会又は日本病院薬剤師会が推薦する医師又は薬剤師合計5名に意見を聴いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究における調査は、製薬企業が行う情報提供活動の現状を対象としたものであり、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に定義される「人を対象とする医学研究」に該当しないと考えられるが、(製薬企業が留意すべき事項のQ & A案について医療関係者に)「意見聴取を行うのであれば、倫理面への配慮(人を対象とする医学研究に関する倫理指針)が必要です。」とのコメントが厚生労働科学特別研究事業事前評価委員会からあったことなどから、研究を実施するにあたり、帝京平成大学倫理委員会の承認を受けた。(承認番号 30-072)

### C. 研究結果

#### 1. 未承認薬・適応外薬等に係る情報の提供の現状

##### (1) 情報提供の事例の件数

未承認・適応外使用に係る情報提供と考える事例、又は、これまでの医療用医薬品の情報提供の実績を基に発生すると想定される未承認・適応外使用に係る情報提供の事例は、日本製薬工業協会 446 件、米国研究製薬工業協会 27 件、日本ジェネリック製薬協会 156 件、合計 629 件であった。

##### (2) 情報の提供対象(単一選択)

情報の提供対象は、3 団体合計で、医療関係者(医師) 246 件、医療関係者(薬剤師) 309 件、患者 42 件、患者団体 12 件、一般人(消費者) 8 件、その他 12 件であり、医師又は薬剤師の医療関係者が多くを占めた。

日本製薬工業協会は、それぞれ、218 件、162 件、38 件、12 件、7 件、9 件、米国研究製薬工業協会は、それぞれ、22 件、2 件、1 件、0 件、1 件、1 件、日本ジェネリック製薬協会は、それぞれ、6 件、145 件、3 件、0 件、0 件、2 件であった。

##### (3) 情報提供の担当者(単一選択)

情報提供の担当者は、3 団体合計で、MR 69 件、MSL 136 件、くすり相談窓口 380 件、その他 44 件であり、くすり相談窓口に次いで、MSLが多かった。

日本製薬工業協会は、それぞれ、55 件、115 件、247 件、29 件、米国研究製薬工業協会は、それぞれ、5 件、6 件、4 件、12 件、日本ジェネリック製薬協会は、それぞれ、9 件、15 件、129 件、3 件であった。

##### (4) 提供する情報の分類(複数選択可)

提供する情報の分類は、3 団体合計で、効能・効果 304 件、用法・用量 334 件、特定の背景を有する患者への投与 176 件、剤形、品質 105 件、その他 69 件、空欄(回答なし) 4 件であり、用法・用量又は効能・効果が多くを占めた。

日本製薬工業協会は、それぞれ、220 件、218 件、121 件、70 件、56 件、4 件、米国研究製薬工業協会は、それぞれ、24 件、24 件、24 件、3 件、4 件、0 件、日本ジェネリック製薬協会は、それぞれ、60 件、92 件、31 件、32 件、9 件、0 件であった。

##### (5) 提供する情報の承認状況(単一選択)

提供する情報の承認状況は、3 団体合計で、日本・海外で未承認、治験なし 340 件、海外のみで治験中 14 件、外国のみで承認済み 62 件、日本で治験中 72 件、その他 114 件、空欄(回答なし) 27 件であり、日本・海外で未承認、治験なしが最も多く、次いで、その他が多かった。

日本製薬工業協会は、それぞれ、229 件、13 件、50 件、58 件、96 件、0 件、米国研究製薬工業協会は、それぞれ、5 件、1 件、4 件、13 件、4 件、0 件、日本ジェネリック製薬協会は、それぞれ、106 件、0 件、8 件、1 件、14 件、27 件であった。

##### (6) 提供する情報の出典(複数選択可)

提供する情報の出典は、3 団体合計で、治療ガイドライン 147 件、書籍 90 件、査読のある原著論文 257 件、査読のない総説など 78 件、査読のあり、なしが不明の論文 122 件、学会発表 147 件、社内資料 151 件、その他 120 件、空欄(回答なし) 3 件であり、査読のある原著論文が最も多く、社内資料、治療ガイドライン、学会発表、査読のあり、なしが不明の論文、など、提供する情報の出典は多様であった。

日本製薬工業協会は、それぞれ、99 件、50 件、198 件、55 件、88 件、120 件、101 件、94 件、2 件、米国研究製薬工業協会は、それぞれ、5 件、1 件、19 件、0 件、0 件、7

件、6件、4件、0件、日本ジェネリック製薬協会は、それぞれ、43件、39件、40件、23件、34件、20件、44件、22件、1件であった。

#### (7) ガイドラインへの適否(単一選択)

ガイドラインへの適否は、3団体合計で、適合する240件、適合しない73件、適合するか適合しないか判断に迷う306件、空欄(回答なし)10件であり、約半数が適合するか適合しないか判断に迷う事例であった。

日本製薬工業協会は、それぞれ、174件、48件、224件、0件、米国研究製薬工業協会は、それぞれ、12件、3件、12件、0件、日本ジェネリック製薬協会は、それぞれ、54件、22件、70件、10件であった。

#### (8) ガイドラインの該当項目(複数選択可)

ガイドラインへの適否で「適合しない」又は「適合するか適合しないか判断に迷う」の場合の該当するガイドラインの項目は、3団体合計で、「1 通常の販売情報提供活動とは切り分けること。」67件、「2 情報提供する内容は、要求内容に沿ったものに限定するとともに、情報提供先は要求者に限定すること。」110件、「3 医療関係者・患者等から情報提供を求められていないにもかかわらず、求められたかのように装わないこと。」28件、「4 提供する情報は、虚偽・誇大な内容であってはならず、科学的・客観的根拠に基づき正確なものでなければならないこと。また、情報提供にあたっては、要約、省略、強調等を行わないこと。」152件、「5 医薬品製造販売業者等による関与があった試験研究の結果やそれに基づく論文等を提供する場合にあっては、当該試験研究が「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)若しくは「臨床研究法」(平成29年法律第16号)又はこれらに相当するものにより適切に管理されたものであること。」66件、「6 副作用の危険性が高まることや、臨床試験において有意差を証明できなかったこと等、ネガティブな情報についても適切に提供すること。」62件、「7 情報提供する医療用医薬品の効能・効果、用法・用量等が承認を受けていないことを明確に伝えること。」79件、「8 経緯、提供先、提

供内容等、情報提供に関する記録を作成し、保管すること。」28件、「9 その他」51件であった。

日本製薬工業協会は、それぞれ、43件、66件、27件、123件、59件、46件、38件、28件、36件、米国研究製薬工業協会は、それぞれ、0件、0件、0件、0件、0件、0件、0件、0件、15件、日本ジェネリック製薬協会は、それぞれ、24件、44件、1件、29件、7件、16件、41件、0件、0件であった。

#### 2. 製薬企業が留意すべき事項

製薬団体から回答のあった未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の事例を検討し、製薬企業が留意すべき事項をQ & A形式でとりまとめた。

とりまとめの過程で作成したQ & A案について、製薬企業から情報提供を受ける医療関係者の観点から、患者の薬物治療に支障が生じるようなことはないかなどを確認し、必要な修正を行うため、日本医学会又は日本病院薬剤師会が推薦する医師又は薬剤師合計5名に意見を聴いて、修正した上で、最終的に、資料2のように、「未承認薬・適応外薬等に関する情報提供のQ & A」をとりまとめた。

資料2の「2 用語の意味」に示しているように、本Q & Aにおいて「未承認薬使用情報」とは、国内において医療用医薬品として製造販売承認を受けていない薬剤の使用情報を意味し、「適応外薬使用情報」とは、国内において医療用医薬品として製造販売承認を受けた薬剤の使用情報のうち、承認された効能・効果、用法・用量から逸脱した使用情報を意味する。

適応外薬使用情報への該当性は、添付文書の記載に基づいて判断し、適宜増減、小児等への投与、粉碎投与等の使用情報が明確に添付文書に記載されていない情報については、ガイドラインの第4の3の「未承認薬・適応外薬等に関する情報提供」の条件に従って情報提供することが必要である。

Q & Aは、合計27件となった。これら27件のQ & Aは、理解しやすくなるよう、その内容に応じて、(1)情報提供可能な未承認薬・適応外薬の使用情報(効能・効果、用法・用量関係の情報)、(2)情報提供可能な未承認薬・適応外薬の使用情報(開発

関係の情報) (3) 情報提供可能な未承認薬・適応外薬の使用情報(品質関係の情報) (4) 情報提供資料の事前作成、(5) 他の目的で情報提供する資料に未承認薬・適応外薬の使用情報が含まれる場合、(6) 医療関係者から求めがあった場合、(7) 医療関係者と面談中に求めがあった場合、(8) 医療関係者に意見聴取する場合、(9) 口頭での情報提供、(10) 複数の医療関係者への情報提供、(11) 講演会、学会等における情報提供、(12) 社員の学会活動、(13) いわゆる虫食い効能の情報提供、(14) 患者に対する情報提供の14分類に分けて、それぞれの区切りに分類名を付した。

各Q & Aについて、「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」第4の3「未承認薬・適応外薬等に関する情報提供」の(1)~(8)のうち、特に留意すべき項目をそれぞれのQ & Aの最後に記載した。

#### D . 考察

本研究における製薬企業への調査の結果、製薬企業から回答のあった未承認・適応外使用に係る情報提供と考える事例、又は、これまでの医療用医薬品の情報提供の実績を基に発生すると想定される未承認・適応外使用に係る情報提供の事例の総計629件のうち、約半数の306件は、「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に適合するか適合しないか判断に迷うとされていた。

製薬企業がガイドラインへの適合に判断に迷うとした事例において、提供される情報が患者の薬物治療に必要なものであり、かつ、医療用医薬品の適正使用に影響を及ぼすようなものでないときに、製薬企業が医療関係者に対してその情報を提供しない場合には、患者の薬物治療に影響することが考えられる。

本研究でとりまとめた資料2の未承認薬・適応外薬等に関する情報提供のQ & Aにより、医薬品の適応外使用による薬物治療を必要としている患者に対して治療を提供しようとしている医療関係者が真に必要なとしている情報について、製薬企業が法違反の懸念を持つことなく積極的に情報提供の対応ができることになれば、有効で安全な薬物治療が提供される環境の整備が進むものと考えられる。

「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」は、平成31年4月1日から適用されるが、本研究による情報提供の事例は、ガイドライン適用前に製薬企業から回答があったものである。

ガイドラインが実際に適用になった後には、ガイドライン適用前に想定していなかった事例などが発生すると考えられることなどから、今後も、製薬企業による未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の状況を把握し、適切な医療を阻害することなく、必要な情報が提供されるよう、製薬企業による情報提供の状況を注視していくことが必要である。

「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」では、未承認薬・適応外薬等に関する情報提供について、医療関係者以外の国民、患者やその団体から求めがあった場合にも、同様であることとされている。

資料2の未承認薬・適応外薬等に関する情報提供のQ & Aの(14)患者に対する情報提供においては、患者団体から国内未承認薬や効能追加に関する治験情報を求められた場合について、製薬企業が留意すべき事項をまとめたが、医療関係者以外の国民、患者に対する情報提供のあり方については、製造販売承認を受けた効能・効果、用法・用量等の情報の提供を含めて、さらに検討を行う必要がある。

#### E . 結論

平成30年9月に「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」が厚生労働省から示された状況において、製薬企業に対して、未承認・適応外使用に係る情報提供と考える事例、又は、これまでの医療用医薬品の情報提供の実績を基に発生すると想定される未承認・適応外使用に係る情報提供の事例の調査を行った。

製薬企業から回答のあった情報提供事例629件のうち、約半数の306件は、「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に適合するか適合しないか判断に迷うとされていたところ、提供のあった事例を検討して、製薬企業が留意すべき事項をQ & A形式でとりまとめた。

このQ & Aにより、製薬企業が法違反の懸念を持つことなく積極的に情報提供の対応ができることになり、有効で安全な薬

物治療が提供される環境の整備が進むことが期待される。

「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」が適用される平成30年4月以降も、製薬企業による未承認薬・適応外薬等に係る情報提供の状況を把握し、適切な医療を阻害することなく、必要な情報が提供されるよう、製薬企業による情報提供の状況を注視していくことが必要である。

#### **F．健康危険情報**

なし

#### **G．研究発表**

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### **H．知的財産権の出願・登録状況**

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

