

「適応外使用の現状把握と希少癌を対象とする診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 安藤雄一 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 教授

研究要旨

本研究は「ガイドライン作成の需要がある癌種の選択」と「Minds 診療ガイドラインに沿ったガイドライン作成」という全体課題のために、一般診療における適応外使用の現状把握とともに、希少疾患（癌）の診療ガイドラインを Minds2014 に準拠して作成するための方法論の確立を目的とした。本研究の結果、都市部の大学病院におけるがん診療に関わる適応外使用申請の 9 割はがん薬物療法に関わるものであったが、その 8 割以上について科学的なエビデンスは乏しいという現状が改めて明らかとなった。また、平成 30 年 12 月に脳腫瘍のガイドライン作成グループの協力を得て、Minds2014 以前の手法で作成したガイドラインを Minds 2014 に基づいて改訂するための方法論と課題について意見交換を行った。

希少疾患（癌）の診療ガイドラインの作成のためには、まず対象となる希少疾患（癌）の選択が必要となる。希少癌を対象とする臨床試験は少なく、公開されているエビデンスのほとんどは症例報告や小数例の後ろ向き研究であるため、臨床試験のデザインを重視した従来型のエビデンス評価に基づけば診療ガイドラインの作成は困難であるため、希少癌のガイドラインが数少ないことは必然であった。しかし、現在の世界標準とされる診療ガイドラインの作成では、診療現場で実際に判断に迷いかつアウトカムの改善が期待されるクリニカルクエスチョンに対して、エビデンス総体とともに、治療による益と害、患者の価値観や希望、資源やコストなども考慮しつつ、意思決定に関わる多様な立場から構成されるパネル会議によって推奨を決定することから、たとえ臨床試験のエビデンスが乏しくても、意思決定の支援に有用なガイドラインの作成は可能である。

本研究では、診療ガイドラインを作成する希少疾患（癌）の選択のために、まず適応外使用の申請状況に着目した。適応外使用の可否の判断は、まさに診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンであり、ガイドライン作成の対象となりうる疾患を選定するヒントになるからである。一方、実際に脳腫瘍のガイドラインの作成を行っているグループの協力を得ることにより、希少疾患（癌）の診療ガイドラインを Minds2014 に準拠して作成する際の問題や課題の抽出を試みた。

A．研究目的

本研究は、一般診療における適応外使用の現状把握とともに、希少疾患（癌）の診療ガイドラインを

Minds2014 に準拠して作成するための方法論の確立を目的とした。

B．研究方法

1．大学病院における適応外使用の現状把握

医療法施行規則の一部を改正する省令等の施行に伴い、名古屋大学医学部附属病院では平成 29 年 4 月より、薬剤部未承認新規医薬品等管理室（管理室）および未承認新規医薬品等評価委員会を設置し、未承認新規医薬品、未承認薬、適応外、禁忌薬使用申請の受理、審査を行っている。がん治療に関連した未承認薬、適応外使用申請の内容について、申請書類をもとに使用目的およびエビデンスについて解析した。

2．希少疾患（癌）の診療ガイドラインを Minds2014 に準拠して作成するための問題と課題の抽出

平成 30 年 12 月に脳腫瘍のガイドライン作成グループの協力を得て、Minds2014 以前の手法で作成した既存の診療ガイドラインを Minds2014（2017）に準拠して改訂する方法論について意見交換会を実施した。

C．研究結果

1．大学病院における適応外使用の現状把握

平成 29 年 4 月から平成 31 年 3 月までに管理室で受理した未承認薬使用申請 12 件、適応外使用申請 232 件を対象に解析を行った。がん治療に関連した申請は、未承認薬で 4 件（33%）、適応外使用で 136 件（59%）であった。うち、診療ガイドラインで「強い科学根拠があり、行うように強く勧められる」または「行うように勧められる」と言及されているものは未承認薬で 1 件、適応外使用

で18件(13%)であった。未承認薬、適応外使用申請合わせてがん治療に関連した申請のうち、抗悪性腫瘍薬に係るものは約9割を占め、その他には検査薬や処置・手術時の切除部位の染色液等が6件、がん化学療法による副作用や造血幹細胞移植後合併症の治療等が8件であった。小児科からの申請が約半数を占めていた。

2. 希少疾患(癌)の診療ガイドラインをMinds2014に準拠して作成するための問題と課題の抽出

第36回脳腫瘍学会学術集会(2018年12月2-4日小田原市)開催中に学術集会のプログラムと独立して脳腫瘍診療ガイドライン作成委員会を開催した。既存の脳腫瘍診療ガイドラインをMinds2014に準拠して改訂するための具体的な方法論と課題について意見交換を行った。計39名が出席した。

D. 考察および結語

1. 大学病院における適応外使用の現状把握

本研究の結果、都市部の大学病院におけるがん診療に関わる適応外使用申請の9割は薬物療法に関わるものであったが、その8割以上について科学的なエビデンスは乏しいという現状が改めて明らかとなった。このような現状を踏まえて、未承認薬、適応外使用のリスクを審査する必要がある。さらに、適応疾患が異なる場合に加えて、小児や臓器機能に障害がある場合など、特別な配慮を要する患者集団を対象とした適正使用の基準を示す診療ガイドラインの整備も将来の課題であると考えられる。

2. 希少疾患(癌)の診療ガイドラインをMinds2014に準拠して作成するための問題と課題の抽出

希少癌が対象であっても、Minds2014に準拠した診療ガイドライン作成のプロセスは基本的に同じである。ただし、定量的なメタ解析は適しておらず、定性的なシステマティックレビューに重点を置くことになるだろう。クリニカルクエスションの設定においては、当該希少疾患に対して実施された全国調査の成績、患者登録のデータなどを元に、疾病の自然史を把握し、重要な臨床課題を抽出した上で実施することが望ましい。また、症例報告、症例集積のような論文しか入手できない場合であっても、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価することで、有用な診療ガイドラインの作成が可能であると考えられる。その際に、意思決定に関わる多様な立場から構成されるパネル会議によって推奨が決定されるが、患者の立場を代表するパネル委員の選定は課題のひとつであり、患者の価値観や希望をどのように推奨決定に反映させるのかが問われるだろう。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 安藤雄一. 切除適応のない軟部肉腫に対する化学療法. 第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 静岡. 2018年7月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし