

2011/1/24 第1回 都道府県がん診療連携拠点病院連絡協議会 臨床試験部会

## 適応外使用と高度医療評価制度 の現状について

独立行政法人 国立がん研究センター がん対策情報センター  
多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室

柴田大朗

Regulatory Science Section/CTPSD/CIS/NCC

## 医薬品の適応外使用に関する論点

前提：国内で既に薬事承認されている医薬品

- 日常診療で使用できない
  - 既に国内外のエビデンスがある → ① 導入の問題
  - 臨床試験を行うべき段階にある → ② 治療開発の問題
  
- 日常診療で特に問題なく使えている
  - 既に国内外のエビデンスがある
  - 臨床試験を行うべき段階にある } → ③ 責任の所在の問題

## 医薬品の適応外使用に関する論点

### ①<導入の問題>

- 対象となる医薬品の状況
  - 国内で既に薬事承認されている医薬品
  - 薬事承認されている効能・効果に含まれない疾患に対して、**既に国内外のエビデンスがある**
- 私たちが悩まされている“症状”
  - **日常診療で使用できない**
- 原因
  - 直接的な原因：**保険診療の仕組み・運用**
  - 間接的な原因：**薬事承認が無いこと**

3

## M-VAC療法の例

- 膀胱癌へのM-VAC療法は世界の標準治療
- 2003年頃、これが「承認」されていないのは日本だけだと言われていた
- **しかし、この4剤全てに膀胱癌の適応を薬事承認している国はない**（2003年12月時点の各国承認状況 ×：承認なし）

	M	V	A	C
フランス	膀胱腫瘍	×	×	膀胱癌
米国	×	×	膀胱癌	膀胱癌
ドイツ	×	×	×	膀胱癌
イギリス	×	×	×	膀胱癌
日本	×	×	尿路上皮癌	尿路上皮癌

※2004年1月 日本で「膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍」の効能が4剤全て**薬事承認**され臨床現場での不都合は解消した

4

## いわゆる55年通知

- 「保険診療における医薬品の取扱いについて」厚生省保険局長 保険発第51号 S55.9.3
  1. 保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量（以下「効能効果等」という。）によることとされているが、有効性及び安全性の確認された医薬品（副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう。）を薬理作用に基づいて処方した場合の取扱いについては、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。
  2. 診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適用することによって都道府県の間においてアンバランスを来すことのないようにすること。

注：「別添昭和54年8月29日付書簡の主旨に基づき（略）通知する」

5

## 社会保険診療報酬支払基金における取扱い

78 カルボプラチン（産婦人科4）  
【平成19年9月21日新規】

- 機序薬効（薬効コード）  
抗悪性腫瘍白金錯化合物（429）
- 成分名  
カルボプラチン【注射薬】
- 主な製品名  
パラプラチン注射液、注射用パラプラチン、他後発品あり
- 承認されている効能・効果  
① 頸頭部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌  
② 次の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法：小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）
- 薬理作用  
DNA合成阻害作用
- 使用例  
原則として、「カルボプラチン」を「子宮体癌」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。
- 使用例において審査上認める機序  
薬理作用が同様と推定される。

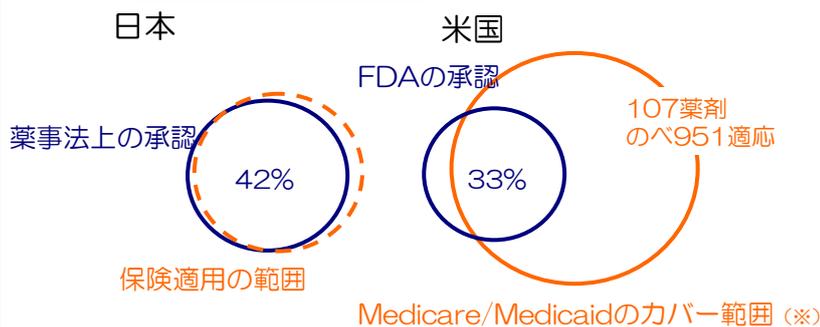
社会保険診療報酬支払基金 審査情報提供事例 薬剤事例 H19.9  
<http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/index.html>

6

### 医薬品の製造・販売承認（薬事承認）と保険の関係

- 「世界の標準治療が日本では承認されていないから使えない」と言われるが
- 標準治療のかなりの部分は米国でも **FDAから承認されていない**（米国で広く使われているがんの効能をより多く承認しているのはFDAでなくMHLW）
- しかし（医療保険制度が劣悪な米国ですら）**公的保険の償還対象である**

	日本での 薬事法上の承認	米国での FDAの承認	(※)に占める 割合
(イ)	○	○	22%
(ロ)	○	×	21%
(ハ)	×	○	12%
(ニ)	×	×	46%



平成20年度調査（第3次対がん若尾班の分担研究）による

7

### 海外でもがん領域では1～3割が適応外使用

Health-care Development

Levêque, Lancet Oncology 9:1102, 2008.

#### Off-label use of anticancer drugs

Dominique Levêque

Lancet Oncol 2008; 9: 1102-07  
Department of Pharmacy Use of a drug outside the terms of its official labelling is referred to as off-label prescription. Many categories of use exist because labelling of anticancer agents is very precise in terms of type or subtype of tumour, association, line and

Types of cancer examined	Country	Study year	Duration of study	Mode of assessment	Setting	Number of prescriptions	Category of off-label use investigated	Frequency (%) of off-label use	Reference
Adult (n=2018)	USA	1990	..	Questionnaire to oncologists	..	5000	Indication	33.2	3
Children (n=51)	UK	..	4 weeks	Prescriptions analysis	Hospital	240	Indication, dose, route, age	13.3	4
Children (n=57)	France	..	4 weeks	Prescriptions analysis	Hospital	..	Indication, age	30	5
Adult (n=130)	Australia	2001	1 day	Prescriptions analysis	Hospital	47	Indication, dose	30	6
Adult (n=1206)	France	2002	1 year	Prescriptions analysis	Hospital	6168	Type of cancer, course of disease	6.7	7

Table: Extent of off-label use of anticancer agents

[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(08\)70280-8/](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(08)70280-8/)

8

## 医薬品の適応外使用に関する論点

### ②<治療開発の問題>

- 対象となる医薬品の状況
  - 国内で既に薬事承認されている医薬品
  - 薬事承認されている効能・効果に含まれない疾患に対して、有用であると予想されるが未だエビデンスが無い<sup>1</sup>ため、臨床試験を行うべき段階にある
- 私たちが悩まされている“症状”
  - 治療開発しようにも臨床試験をどう行えば良いか判らない・判っているけれども実質的に出来ない
- 原因
  - 直接的な原因：治療開発の枠組み・体制
  - 間接的な原因：保険診療の仕組み・運用

9

## 医薬品の適応外使用に関する論点

### ③<責任の所在の問題>

- 対象となる医薬品の状況
  - 国内で既に薬事承認されている医薬品
  - 薬事承認されている効能・効果に含まれない疾患に対して、
    - 既に国内外のエビデンスがある場合 or
    - 臨床試験を行うべき段階にある場合
  - 既に保険診療下で特に問題なく使っている
- 私たちが悩まされている“症状”
  - 副作用被害救済制度の対象となるのか不明確（抗がん剤以外の場合）
- 原因
  - 直接的な原因：被害救済制度の仕組み・運用
  - 間接的な原因：薬事承認が無いこと

10

## 副作用被害救済制度に関する議論

- 「中医協 公知申請での保険適用、全会一致で了承」  
日刊薬業 2010年8月25日

中医協は25日の総会で、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で公知申請が妥当と判断された医薬品について、医薬品部会での事前評価終了後に保険適用する新ルールを導入することを決めた。

また新ルール下で副作用が発生した場合、副作用被害救済制度の対象になり得ることを確認した。**従来も医学的な妥当性があれば、適応外使用でも補償を認めていた。**

- ・ 2010年8月25日 第177回中央社会保険医療協議会総会議事録  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000qb1d.html>
- ・ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法  
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H14/H14HO192.html>

11

## これまでの問題点

- いわゆる二課長通知<sup>[\*]</sup>により、医学・薬学上公知の事実に関しては、治験無しで薬事法上の適応拡大が可能
- 公知とみなされるためにはエビデンス（臨床試験の結果）が必要  
けれども・・・

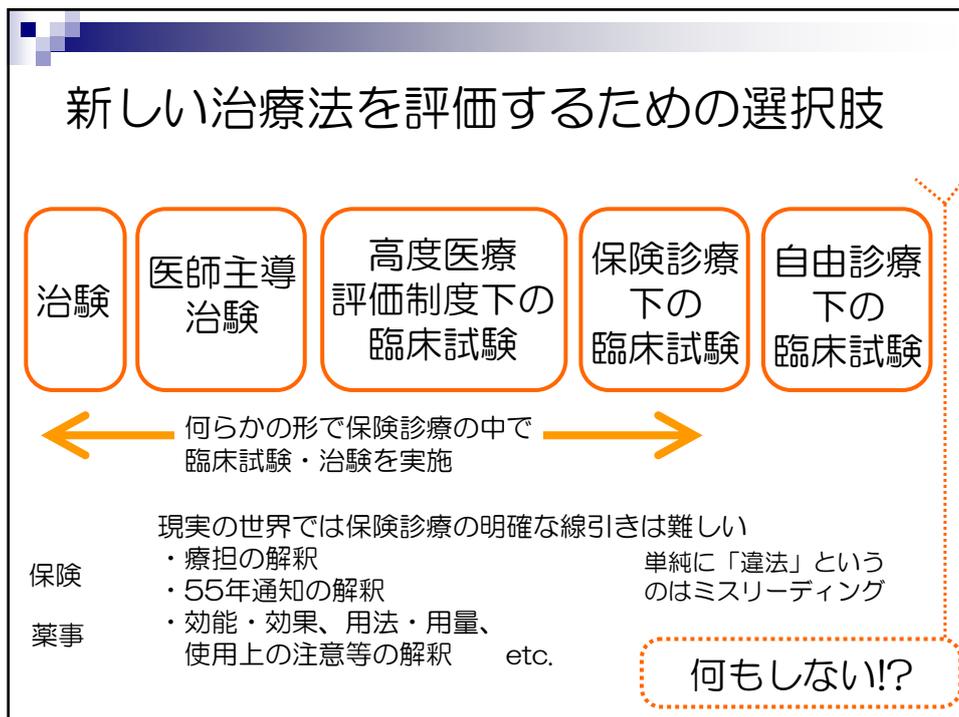
適応がないため臨床試験実施が困難（事実上不可能）

ニワトリとタマゴの関係になってしまっていた

臨床試験結果がないと薬事法上の適応拡大ができない

[\*]「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」  
厚生省健康政策局研究開発振興課長、医薬安全局審査管理課長  
(平成11年2月1日 研第4号、医薬審第104号)

12



### 高度医療の概要

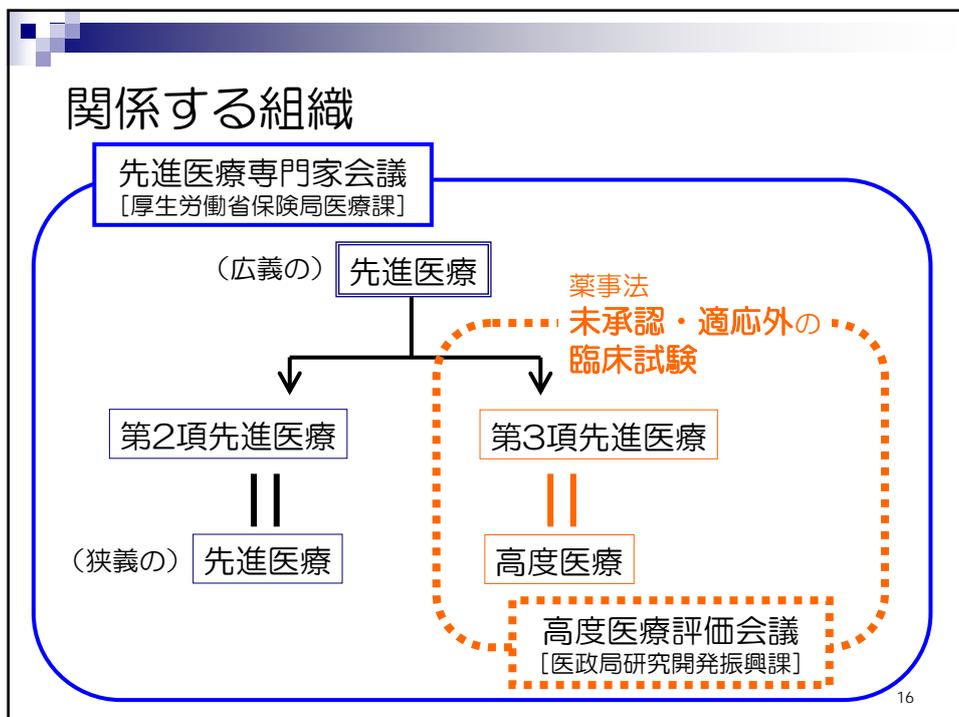
- 目的
  - 医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認等を得ていない医薬品・医療機器を用いた医療技術を、**一定の要件**の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等に繋がる**科学的評価可能なデータ収集**の迅速化を図る。
- 対象となる医療技術
  - (1) 薬事法上の**承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器**の使用を伴う医療技術
  - (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の**承認内容に含まれない目的での使用**（いわゆる**適応外使用**）を伴う医療技術

2008/5/28 第1回高度医療評価会議 資料3-2  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-8.html> 14

### 保険外併用療養

評価療養	選定療養
<p>高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきか否かの評価が必要な療養</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 先進医療 (「第3項先進医療」として高度医療を含む。)</li> <li>・ 医薬品の治験に係る診療</li> <li>・ 医療機器の治験に係る診療</li> <li>・ 薬価基準収載前の承認医薬品の投与</li> <li>・ 保険適用前の承認医療機器の使用</li> <li>・ 薬価基準に収載されている医薬品の適応外使用</li> </ul>	<p>被保険者の選定に係る特別室その他の療養</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特別の療養環境の提供</li> <li>・ 予約診察、時間外診察、前歯部の材料差額</li> <li>・ 金属床総義歯</li> <li>・ 200床以上の病院の未紹介患者の初診</li> <li>・ 200床以上の病院の再診</li> <li>・ 制限回数を超える医療行為</li> <li>・ 180日を超える入院</li> <li>・ 小児う蝕治療後の継続管理</li> </ul>

2008/5/28 第1回高度医療評価会議 資料3-2  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-8.html> 15



未承認薬の臨床試験：  
Jpn → 薬として承認をとるなら届出  
vs. US → 薬でないものは届出

### 制度の日米比較

	日本	米国
薬事規制対象 の臨床試験	未承認薬：薬事承認申請 目的の試験 適応外薬： //	未承認薬：全て 適応外薬：リスクが高い or 申請目的
薬事規制対象外 の臨床試験	未承認薬：薬事承認申請 目的以外の試験 適応外薬： //	未承認薬：該当無 適応外薬：リスクが低い and 申請目的以外
公的保険での routine cost 償還範囲	・ 治験 ・ 高度医療評価制度下の試験	・ IND試験 ・ 公的研究費で実施 される臨床試験など
更に公的保険下 で試験薬まで償 還されるケース	該当無	Anti-Cancer Drug NCD

17

赤字がFDA承認範囲外で  
coverされる薬剤

### Clinical Trials Covered Under the Medicare Anti-Cancer Drugs National Coverage Decision

Study #	Study Title
C80405	Cetuximab and/or Bevacizumab Combined With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer
E2204	Bevacizumab or Cetuximab Given Together With Gemcitabine, Capecitabine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Pancreatic Cancer That Has Been Completely Removed By Surgery
E4203	Bevacizumab and Oxaliplatin Combined With Irinotecan or Leucovorin and Fluorouracil in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Colorectal Cancer
E5202	Oxaliplatin, Leucovorin, and Fluorouracil With or Without Bevacizumab in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Stage II Colon Cancer
E5204	Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage II or Stage III Rectal Cancer
NSABP-R-04	Radiation Therapy and Either Capecitabine or Fluorouracil With or Without Oxaliplatin Before Surgery in Treating Patients With Resectable Rectal Cancer
RTOG-0522	Radiation Therapy and Cisplatin With or Without Cetuximab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Head and Neck Cancer
S0502	Phase III Randomized Study of Imatinib, with or without Bevacizumab, in Patients with Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors
7325	Combination Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced Unresectable Colorectal Cancer or Other Solid Tumors

注：企業から無償提供される場合はMedicareはcoverしない（例：RTOG-0522のcetuximab）

18

## 適応外使用は薬事法の枠外の治療法の評価と切り離せない

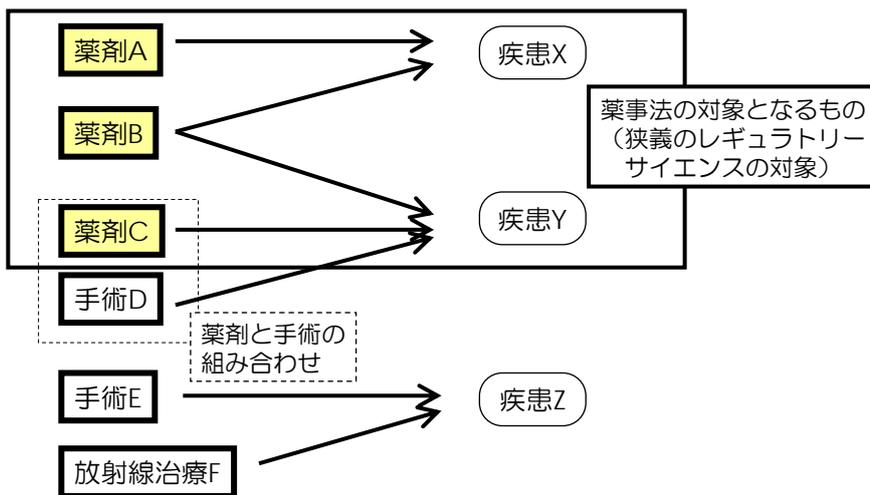
- 多剤併用療法、放射線治療や手術との組み合わせ（集学的治療）は医薬品の評価の枠組みでは取り扱えない
- 製薬企業によって生み出される新たな医療行為よりも、医療現場で生み出される新たな医療行為の方が多（医薬品のために医療があるのではなく、医療のために医薬品があるのだから当然）
- シーズドリフンな開発をする企業に、医療現場でのニーズドリフンな治療開発と同じことを求めるのには無理がある

製薬企業が  
生み出す新たな  
治療法

医療現場で生み出される  
新たな治療法

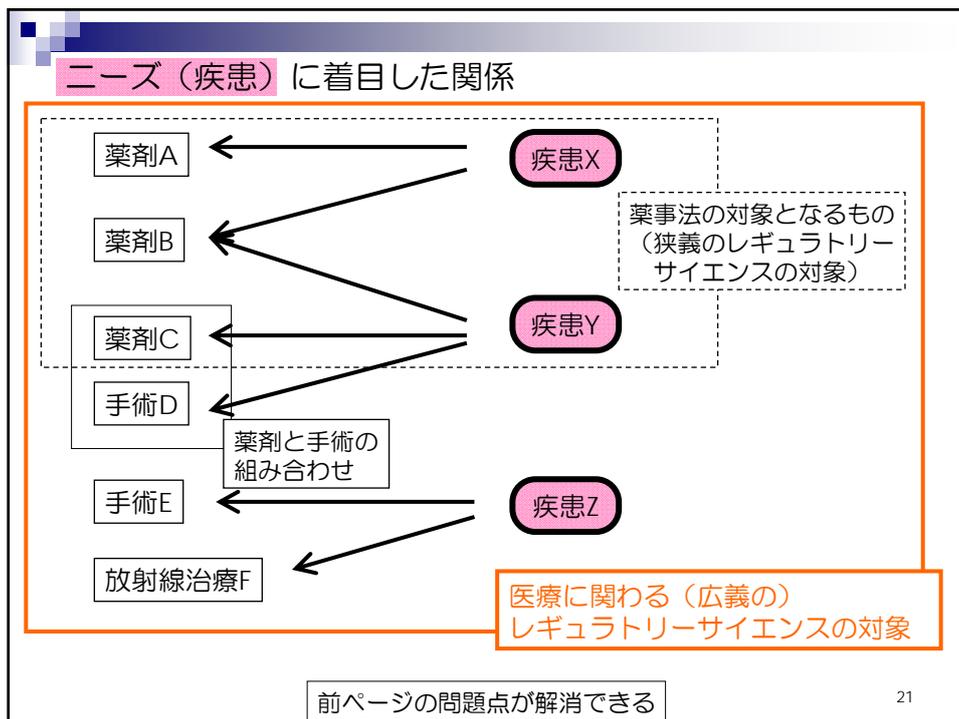
19

## シーズ（医薬品等の候補）に着目した関係



- ・ 治療法間の比較が軽視される（Xに対するA vs B、Yに対するB vs C+D）
- ・ 集学的治療の評価が困難（C、D）
- ・ 薬剤以外の治療法の評価が取りこぼされる（D、E、F）
- ・ 治療開発から見過ごされる疾患がでてくる（Z）

20



- 弱点：保険診療の枠組みの中で保険診療の質を向上させるための仕組みの欠如
- 工業製品等であれば、製品開発は市場の外で行われる
  - 一方、新しい治療法の開発を同様の考えで行うことには問題がある
    - 医療には不確実性が伴うためケースレポートの集積では有効性・安全性が評価できないことが多い（臨床試験が必要）
    - 患者さんは各々の生活の中で臨床試験に協力して頂いている（完全に日常の診療から外部化することは困難）
  - 海外で確立されたエビデンスを輸入するだけであれば、このようなことを考える必要はない
  - しかし、海外と横並びで新たな治療法の開発を行う、日本にしか出来ない治療法の開発を行うためには、どのようにエビデンスを生み出していくかを考える必要がある
    - 企業の治験：保険診療の枠組みの中で行える
    - 薬物療法・手術・放射線治療等の臨床試験：これらには薬事法の枠組みの中では行えないものがあるが、そのような治療開発を保険診療の枠組みの中で行う手立てが必要
- 22