

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2016年10月6日放送

「第32回日本臨床皮膚科医会 ④ Tomorrow's Practice 1-4

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の申請状況」

NTT 東日本関東病院
皮膚科部長 五十嵐 敦之

はじめに

皮膚科にとって懸案であったメトトレキサートの乾癬への適応拡大の要望がようやく公知申請の対象として審議され始めたことをご存じの先生もいらっしゃると思います。そこで、本日は公知申請を含めて、皮膚科における医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の申請状況について述べさせていただきたいと思います。

保険診療の実情

我々は通常保険診療を行っているわけですが、保険診療にはいろいろな制限がついて回ります。医薬品を使用する際は適応症に従う必要がありますが、臨床の現場では医薬品の適応外使用が常に問題となっていました。適応外使用とは、医薬品を薬事承認の範囲外、つまり添付文書に記載される効能効果以外の疾患、病態に使用することですが、海外では既に常識とされているけれども国内では未承認とされているものから、医師個人の考えで使用するものなどその範囲は広く、中には不適切な適応外使用があることも事実です。しかし希少疾患の治療には、適応外使用なくしては成り立たない面もあることも事実であり、さらに日々進歩する医学に薬事承認が追いつかず、最適な治療を行うには適応外使用を行わざるを得ないといった、海外とのドラッグラグがクローズアップされてきたのも周知の通りです。

では日本の保険制度が適応外使用を認めてこなかったかというそうではなく、実はいわゆる「55年通知」というものがあって、これは昭和55年に出されたものですが、効能効果等により機械的に判断するのではなく、個々の症例ごとに個別に保険適用の可否を判断してよいと、医師の

裁量権の範囲で適応外使用を保険診療として認めてきた歴史があります。「55年通知」では、国内で承認され、再審査期間が終了した医薬品を対象とし、学術上の根拠と薬理作用に基づいて適応外使用を妥当とするか否かの判断が下されます。身近な例としては平成21年9月に、ヘパリン類似物質を「アトピー性皮膚炎に伴う乾皮症」に対し使用することをレセプト審査上認めるとの通達が出されています。

しかしこうした対応についてもいくつか問題点が指摘されています。具体的には、再審査期間が終了した医薬品に限られたり、審査の現場での判断基準が明確でなく都道府県でも取り扱いに差異が生じたりする、などが挙げられました。また、副作用被害救済制度の救済対象とするためにも、適切に使用されるためには基本的に薬事承認、保険適用を目指すべきであるとの観点から未承認薬・適応外薬を速やかに保険適用とする制度の構築が求められていました。

公知申請

そういった状況を踏まえて平成11年2月のいわゆる二課長通知（厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長）により、公知申請が可能となりました。公知申請とは本邦で承認済の医薬品の適応外処方について、科学的根拠に基づいて「医学薬学上公知」とであると認められる場合に、承認申請のための臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく効能又は効果等の追加承認が可能となる制度です。

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（昭和55年9月3日付け保発第51号厚生省保険局長通知）」（社会保険診療報酬支払基金理事長あて）（抄）

記

- 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。

再審査の終了した医薬品について、添付文書の適応症に限ることなくある程度幅をもって使用すること許容

55年通知の問題点

- 再審査期間が終了した医薬品に限られる
- レセプト審査の現場での判断基準が明確でなく都道府県でも取り扱いに差異が生じている
- 副作用被害救済制度の救済対象とするためにも、薬事承認、保険適用を目指すべきである

未承認薬・適応外薬を速やかに保険適用とする制度の構築が求められていた

公知申請を行うにあたっては、

①欧米において既に当該適応が承認され、その承認申請資料が入手できる場合

②欧米において既に当該適応が承認され、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うる論文等がある場合

③公的な研究等により実施されるなど倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験成績がある場合

のいずれかの条件を満たす必要があります。二課長通知に沿って平成 11 年 12 月のシスプラチン、D-ペニシラミンの適応拡大を皮切りに抗菌剤、抗がん剤を中心として公知申請が認められ始めました。

ここでご注意いただきたいのは、公知申請にあたっては、当該薬剤が本邦で何らかの適応症を有していることが基本条件であります。したがって本邦で何の適応取得も受けていない全くの未承認薬が公知申請で使用できるようになるということは通常ありません。

現在では公知申請は、厚生労働省が平成 22 年 2 月に立ち上げた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で論議されます。この会議に対する要望については、厚労省が学会や患者団体等からの要望を随時受け付けており、その要綱はウェブサイト上に公表されています。学会からの要望については企業見解、患者団体等からの要望については学会と企業見解が求められ、開発の必要性が高いと判断されると関係企業への開発要請または開発企業の募集が行われ、その結果あるものは承認申請に向けた臨床試験が行われることとなる一方で、一部が公知申請されるということになります。平成 22 年以降公知申請が認められた医薬品は厚労省ホームページで見ることができ、平成 28 年 8 月現在 90 品目以上に達しています。その中には日本皮膚悪性腫瘍学会が要望提出したパクリタキセルが収載されていますが、日本皮膚科学会から要望して認められたものは存在しません。保険適用される公知申請品目に関する情報については独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）のホームページ上でも、確認することができます。最近では未承認薬・適応外薬検討会議の対象を一定の要件を満たす欧米未承認薬まで拡大し、企業に対して開発要請を行うことで、世界に先駆けての重篤・致命的疾患治療薬の実用化を加速しようとする動きもあります。

公知申請とは

本邦で承認済の医薬品の適応外処方について、科学的根拠に基づいて「医学薬学上公知」とであると認められる場合に、承認申請のための臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく効能又は効果等の追加承認が可能となる制度。

以下の条件を満たす必要がある

- ①欧米において既に当該適応が承認され、その承認申請資料が入手できる場合
- ②欧米において既に当該適応が承認され、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うる論文等がある場合
- ③公的な研究等により実施されるなど倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験成績がある場合

日本皮膚科学会からの要望提出

最近では日本皮膚科学会もかなりの活動をみせています。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ平成26年12月に尋常性乾癬、関節症性乾癬に対するメトトレキサート、遺伝性血管性浮腫の処置前における短期予防に対するヒトC1-インアクチベーターの適応拡大要望を提出したのを皮切りに、乾癬に対するアシトレチン、

頭ジラミ症に対するフェノトリン、酒さに対するメトロニダゾール、天疱瘡に対するリツキシマブと、計6件の要望を提出しております。この中ではアシトレチンは本邦でどの疾患に対しても承認されていないため、公知申請で認められることはないということになります。C1-インアクチベーターについては患者団体から自己注射の要望が出されたようですが、どうもそれはうまくいかなかったようです。

メトトレキサートは尋常性乾癬、関節症性乾癬の標準治療薬として欧米で広く使用されていることは皆さんよくご存じでしょうが、本邦では昭和38年抗悪性腫瘍薬として発売されました。その後平成11年に臨床試験を経て関節リウマチ治療薬として承認されましたが、日本リウマチ学会より増量の適応要望が平成14年に提出されました。当初PMDAは増量についての公知申請を認めない方針でしたが、日本リウマチ学会よりメトトレキサート増量時の有効性及び安全性に関する詳細な使用調査報告書が提出されるなど、学会側の相当の努力の結果、9年の歳月を経てようやく平成23年に公知申請として増量が認められました。

乾癬については、以前から適応拡大を求める声が強かったのですが、実際に動きだすまでには至っていませんでした。ここへきてようやく、厚生労働省との相談を経て医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望のひとつとして平成26年12月に提出するに至りました。その際、メトトレキサートの使用実態調査が必要との助言を受けたため、急遽生物学的製剤承認施設を対象にアンケート調査が行われ、平成27年7月に日本皮膚科学会雑誌にその結果が掲載されました。メトトレキサートの適応拡大にあたっては、海外での十分なデータがあることから臨床試験を求められる可能性は低いと思ひ

日本皮膚科学会からの厚生労働省への要望

一般名	商品名	本邦で取得している適応症	要望する適応症	申請年月
メトトレキサート	リウマトレックス	関節リウマチ、関節症状を伴う若年性特発性関節炎	尋常性乾癬、関節症性乾癬	H26.12
ヒトC1-インアクチベーター	ベリナートP	遺伝性血管性浮腫の急性発作	遺伝性血管性浮腫の処置前における短期予防	H26.12
アシトレチン	ネオチガソン等(海外)	—	尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	H27.6
フェノトリン	スミスリンローション	疥癬	アタマジラミ症	H27.6
メトロニダゾール	ロゼックスゲル	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	酒さ	H27.12
リツキシマブ	リツキサン	非ホジキンリンパ腫他	天疱瘡	H27.12

ますが、公知申請のためにはさらなる調査報告書の作成、提出が必要とも言われており、その実現についてはまだ相当の時間がかかるものと予想されます。

まとめ

- 未承認薬、適応外薬の要望は随時受け付けられている
- あるものは企業が開発治験を行い、あるものは公知申請となる
- 公知申請するには本邦で何らかの疾患に対して承認済の薬剤であることが必要
- 公知申請でも臨床試験が全く不要になるわけではない
- 日本皮膚科学会からメトトレキサートをはじめ多数の要望が最近提出されているが、承認されるまでにはまだ紆余曲折が予想される