

ラジオNIKKEI ■ 放送 毎週水曜日 21:00~21:15

# 小児科診療 UP-to-DATE

2018年3月14日放送

## 小児への薬剤の適応外使用において留意すべき点

東京女子医科大学病院 薬剤部  
師長 高橋 結花

本日は、小児領域における医薬品の適応外使用の現状と使用する場合の留意点、および必要事項について、東京女子医科大学病院での管理体制を含めてお話し致します。

医薬品は、その効果と安全性が確認されてはじめて適応承認され、診療で使用できるようになります。一方、適応外使用とは、医薬品を承認されていない効能・効果または用法・用量で使用する事であり、その有効性、安全性については検討されていないにも関わらず、臨床の現場での使用が散見されています。

小児領域においても、本来は小児のために適切に評価された医薬品を使用すべきですが、小児の治療に必要不可欠と考えられる医薬品であっても、小児適応を持つ医薬品は少ないため、適応外使用なしには治療が成り立たない現状があります。

小児適応を持った医薬品が少ない理由の1つとして、小児は成人に比べて対象患者数が少ないため、医薬品の承認前の臨床試験や、承認後の使用成績調査や特定使用成績調査等によるデータが少ないことがあげられます。

また、ひとくくりに小児と言っても、成長過程の小児は成人と違って、体重、身長、臓器の成熟度等まちまちで、同じ年齢でも個人差が大きく、安全性・有効性の評価をするにあたっての重要な条件にばらつきがみられます。そのため、治験を実施するにあたり、より複雑なプロトコールが必要になり、製薬企業も積極的になりにくい背景もあります。

一刻も早く小児に対してのデータが集積され、適切で安全な薬物療法がおこなえる事が望まれ

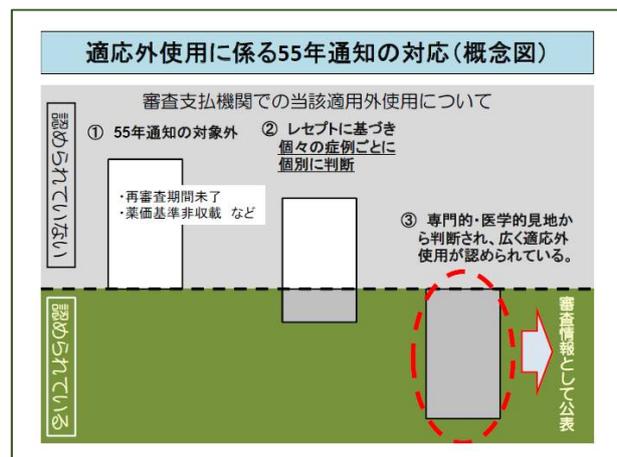
ています。

医療現場では医薬品の適応外使用が散見されていますが、そもそも適応外使用をして良いのかという問題があります。より良い薬物治療を提供するには適応外使用が許容される場合があり、いくつかの通知や制度によって適応外使用が可能とされています。

その1つが55年通知と呼ばれている通知です。55年通知とは、昭和55年に当時の厚生省保険局長より発出された「保険診療における医薬品の取り扱いについて」です。55年通知によれば、保険診療における医薬品の使用は厚生大臣が承認した効能・効果、用法・用量、つまり添付文書に記載されている効能・効果、用法用量によることとされていますが、有効性及び安全性の確認された医薬品においては、適応外であっても薬理作用やエビデンスレベルに基づき、個々の症例ごとに保険適応の可否が判断されるという内容が記載されています。つまり適応外使用は場合によっては使用可能であると解釈となります。有効性及び安全性の確認された医薬品とは、再審査期間が終了した医薬品を意味しており、海外での使用経験が十分期間あったとしても、本邦で再審査が終了していなければ適応外使用は認められません。中央社会保険医療協議会からも適応外使用の概念図が提示されており、個別事例判断で保険診療が可能とされています。ただし、あくまでも「保険請求上認める」ということであり、適応外使用であることには変わりありません。

もう1つが公知申請です。公知申請とは、平成11年2月、厚生省健康政策局研究開発振興課長と厚生省医薬安全局審査管理課長の連名の通知により、十分な科学的根拠のある適応外使用は薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきとし、一定の条件を満たした場合限り、治験の全部又は一部を新たに実施することなく医薬品を承認申請できるというものです。つまり医学薬学上公知と認められれば、承認できるとなっています。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討され、薬事・食品衛生審議会において、公知申請であることが確認された場合、承認を待たず、保険適用することとしています。しかし、適応承認されるまでは適応外使用であるため、十分なインフォームド・コンセントがなされ、同意書を取得することが望ましいと考えています。

適応外使用は条件により可能とされている一方で、平成22年4月薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討



#### 公知申請により認められる条件

- ① 外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。以下同じ。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- ② 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、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得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- ③ 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

委員会・最終提言において、医薬品の適応外使用が不適切であったことが薬害を引き起こしたという教訓を踏まえて、医薬品の適応外の使用は個々の医師の判断のみで実施されないよう記載されています。また、医療機関において、適応外使用に関する使用実態を把握し、原則として医療機関の倫理審査委員会における報告・審議を含め、定期的な点検を行い、明らかに不適切な適応外使用を防ぐことが必要であること、後日、安全性及び有効性の検証を行うことができるようにする仕組みも検討することが提案されています。さらに、患者数が極めて少ない等により承認申請が進まない国内未承認薬の「コンパッション・ユース」等のシステム構築検討においても、薬害を引き起こさないよう慎重な検討と制度設計が記載されています。しかし一方で、医療上必要な適応外使用を妨げ、患者が必要な治療の機会を逸することがないようにする視点が必要であることも述べられています。

治療上必要な場合には適応外使用は可能ではあるが、十分なインフォームド・コンセントがなされ、同意書を取得することが望ましいとされています。特に小児領域では、インフォームド・コンセントの対象が患児本人ではなく、両親や祖父母を含めた家族・親族であることも多く、成人よりもより丁寧に時間をかけたインフォームド・コンセントが必要となります。また、万が一有害事象が発生した場合には、副作用被害救済制度が適応されないことも忘れずに伝えることも大切です。

では、適応外使用の管理体制はどのようにしたら良いのか、について当院での管理方法を例にあげ、説明します。

当院では、医薬品の適応外使用の審査は医学部倫理委員会で行ってきましたが、緊急時の対応が困難なこと、適応外使用の情報が医療チーム間で十分に共有されない等の問題点があり、平成24年から薬事委員会に適応外使用の申請を行い、審査を開始しました。薬事委員会事務局は薬剤部医薬品情報室であることから、適応外申請についても薬剤部医薬品情報室が窓口となり、審査の標準化を目的に薬剤部で適応外使用一次評価票を作成し、最終的に薬事委員会で審査し必要に応じて倫理委員会審査を行うようにしました。

薬剤部による一次評価は、再審査の状況、ガイドライン掲載状況、公知申請・学会要望、国内での使用状況、年間推定使用例数、海外での承認状況、米国 Formulary 掲載状況、エビデンスレベル、ハイリスク薬分類などから倫理性も含め、客観的に評価しています。また、抗がん剤の場合には、レジメン審査委員会、申請内容に応じ、関連の診療科にも審査を依頼し、審査の専門性を高めています。

中 医 協 総 -  
2 3 . 4 . 2

**適応外使用の保険適用について**

**適応外使用の基本的考え方**

以下の点から、広く医療の中でより適切に使用されるためには、基本的には薬事承認・保険適用を目指すべき。

- 標準的な用法・用量、使用上の注意の内容の整備など重要な情報の検討
- 企業による体系的な安全性情報の収集・分析
- 副作用被害救済制度の救済対象

(※) 医薬品が適正に使用されたと考えられる場合には救済の対象となり得るが、給付決定に当たっては、個別事案ごとに、薬事・食品衛生審議会が判定。

---

**いわゆる「5.5年通知」とは**

以下の適応外使用を、個々の症例ごとに個別に保険適用の可否を判断(例外的対応)

- 国内で承認され、再審査期間が終了した医薬品
- 学術上の根拠と薬理作用に基づく適応外使用

(※) 支払基金の支取間で取扱いに差異が生じないよう、審査情報として情報提供している医薬品もある。  
(平成19年9月・47品目、平成21年9月・33品目、現在、新たに検附中)

