

医薬品の適応外使用の問題点と 現状での解決の枠組み 特に「55年通知について」

日本小児科学会
社会保険委員会・薬事委員会

内容

1. 適応外使用とその問題点
2. 我が国で保険診療の枠組みで治療できるようにするために。
 - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
 - b. 55年通知

適応外使用

厳密な意味では

- 添付文書上（承認を受けている）の**効能・効果**
以外を目的とした使用

又は

- 添付文書上（承認を受けている）の**用法・用量**
以外を用いた使用

一般的にいうところの 「適応外使用」はより広義である

- 厳密な意味での適応外使用
- 「安全性が確立していない」、あるいは用量が曖昧
- 「通常成人には、、」、等の記載はあるが小児について記載がない
- 剤形変更（例：粉碎、静注製剤を経口投与、座薬の調整）
- 適応外使用以前の問題
 - 院内合成
 - 個人輸入医薬品（厚労省の言うところの「未承認薬」）
 - 試薬の転用

適応外使用の問題点

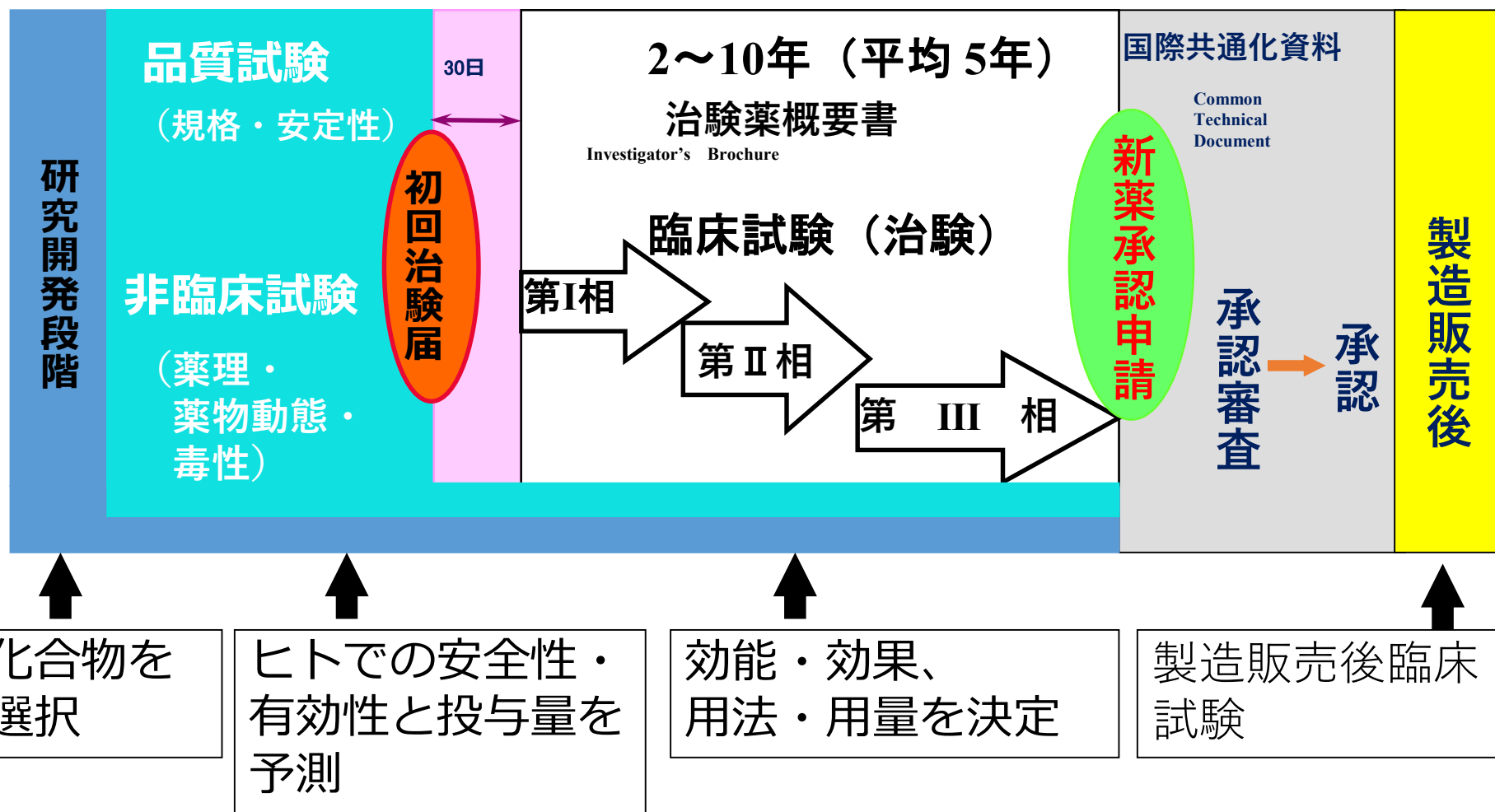
- 適応外使用そのものは医師にとって違法ではない
- しかしながら
 - 用法・用量・安全性・有効性などが、必ずしも十分に評価されていない。
 - 医師が、責任をとらないといけない
 - 訴えられたら、負ける可能性がある
 - 保険医療ではカバーされない可能性
 - 医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性
 - 臨床試験の実施の際、臨床研究法上の特定臨床研究の対象となる（55年通知に則り審査上認められた場合、対象外としてはどうかという議論が行われている）
 - 医薬品情報システムに載らない
 - 剤形変更や院内調製による薬剤師の手間

- 傷病名の選択、症状詳記でかなり対応してはいるものの、
 - 適応外使用による病院の費用負担
 - 経済的負担とリスクの大きい個人輸入/ 研究費購入
 - 十分なエビデンスの無いままで使用されてしまう治療も！

医薬品の開発

創薬化合物320,832個

製造承認取得53個 (1/6,053)



新しい治療法候補を見出したら

究極の目標は、保険診療の中で使えること/エビデンスを確立すること。

そのための王道は、関連法規に則った開発

1. 非臨床試験（動物実験を含む）での有効性のあたりをつけ、かつ安全性を確認



2. 小児に投与するのであれば、さらに安全性を確認するための非臨床試験（動物実験を含む）が必要（幼弱動物試験、生殖毒性試験など）



3. その上で小児での治験が必要であろう。投与経路も重要。

とはいえ、そもそも小児科領域の治療の多くは、これまで治験・臨床試験が行われておらず適応外。古い薬の適応外使用をどう解決するかも重要！

内容

1. 適応外使用とその問題点
2. 我が国で保険診療の枠組みで治療できるようにするために。
 - a. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議と公知申請
 - b. 55年通知

日本の現状の中で、 保険診療で医薬品を使えるようにする方策

薬事承認

1. 治験（臨床試験）を実施し、企業に承認申請してもらう
2. 厚生労働省の検討会を通して企業へ開発要請
 - ① 医薬品の場合：適応外あるいは未承認ですでに海外適応があれば「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を通して、企業に開発要請
 - a. 企業による治験の実施
 - b. 医師主導治験の実施
 - c. 公知申請

（薬事承認なし） 保険償還

3. 再審査期間（新有効成分では8年）が終了した薬（市場に長くある薬）で現場ですでに用いられている医薬品については、55年通知を活用し、社会保険診療報酬支払基金 “審査情報提供検討委員会”での検討を経て、「審査上認める」として、保険償還を認めてもらう：保険で通してもらう。

医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで、第Ⅲ回は随時募集で、第一期を2013年8月1日から12月27日まで、第二期を2014年6月30日まで、第三期を2014年12月31日まで、第四期を2015年6月30日までとしてとりまとめた。現在は第Ⅳ回として、随時募集で要望を募集中(2015年7月1日から2018年9月30日までをとりまとめた)。

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)
のいずれかの国で承認されていること。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)
のいずれかの国で承認(一定のエビデンス
に基づき特定の用法・用量で広く使用され
ている場合を含む)されていること。

○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)
のいずれの国でも未承認薬であるが、一定
の要件を満たしていること。

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

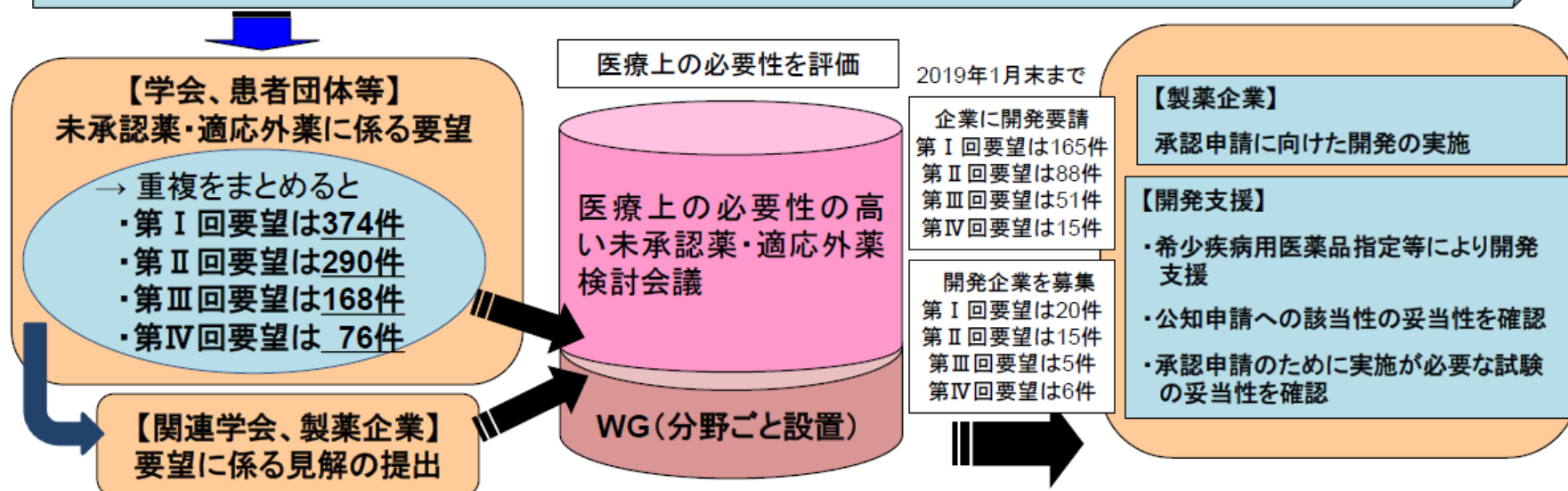
(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

<未承認薬、適応外薬>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

<未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている



医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議 ～医療上の必要性が高いとは～

(1) 適応疾病の重篤性（重篤性あり）

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2) 医療上の有用性（有用性あり）

<未承認薬・適応外薬>

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

<未承認薬迅速実用化スキーム対象品目>

- ア 既存の療法が国内に無い
- イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法に比べて明らかに優れている

医療上の必要性の高い未承認薬・ 適応外薬検討会議

✓対象となるのは、以下のいずれか

1. 未承認薬、もしくは再審査期間が切れた適応外医薬品で、欧米6カ国のどこかで承認されている医薬品
2. 欧米6カ国で未承認だが、国内で医師主導治験や先進医療などの結果、有効性・安全性が見込まれる医薬品

✓疾患の重篤性、医療上の有用性（既存治療と比べた有用性）が高い医薬品のみが対象

✓学会、患者会、もしくは個人からの要望提出が必要

✓公知申請で行けないものは、企業治験もしくは医師主導治験の実施が必要⇒未承認薬の場合はほぼ100%治験の実施が必要

公知申請とは

- 通称104号通知「適応外使用にかかる医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日 研4・医薬審104）による
- 以下のような条件に合致する場合、新たな治験の実施なく承認申請が可能な場合がある（あくまで再審査期間が終了している医薬品について）
 1. 海外既承認適応で、我が国での使用実績も相当あり、海外承認申請資料が入手可能
 2. 海外既承認適応で、我が国での使用実績も相当あり、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る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える臨床試験の試験成績がある場合

再審査期間（新有効成分では8年）が終了し、海外で承認されていて、
国内での使用実績が相当ある or
国内で、臨床研究法に則った試験など質の高い臨床試験結果が必要！

55年通知：薬事承認なしで薬を使う方法

保険償還だけでよければ

2012年11月、**再審査期間（新有効成分では8年）を終了した薬剤**については、日本医学会加盟の学会の診療ガイドライン（Minds GL作成の手引きに沿った）に使用に関する記載ある場合等、社会保険診療報酬支払い基金での査定はされない流れができた。さらに2016年からは、海外ガイドライン、教科書、文献も検討対象になった。

「審査上認められる」場合は副作用被害救済制度の対象になるとの公式な記載はないが、実際的には救済制度の対象とされている。

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。

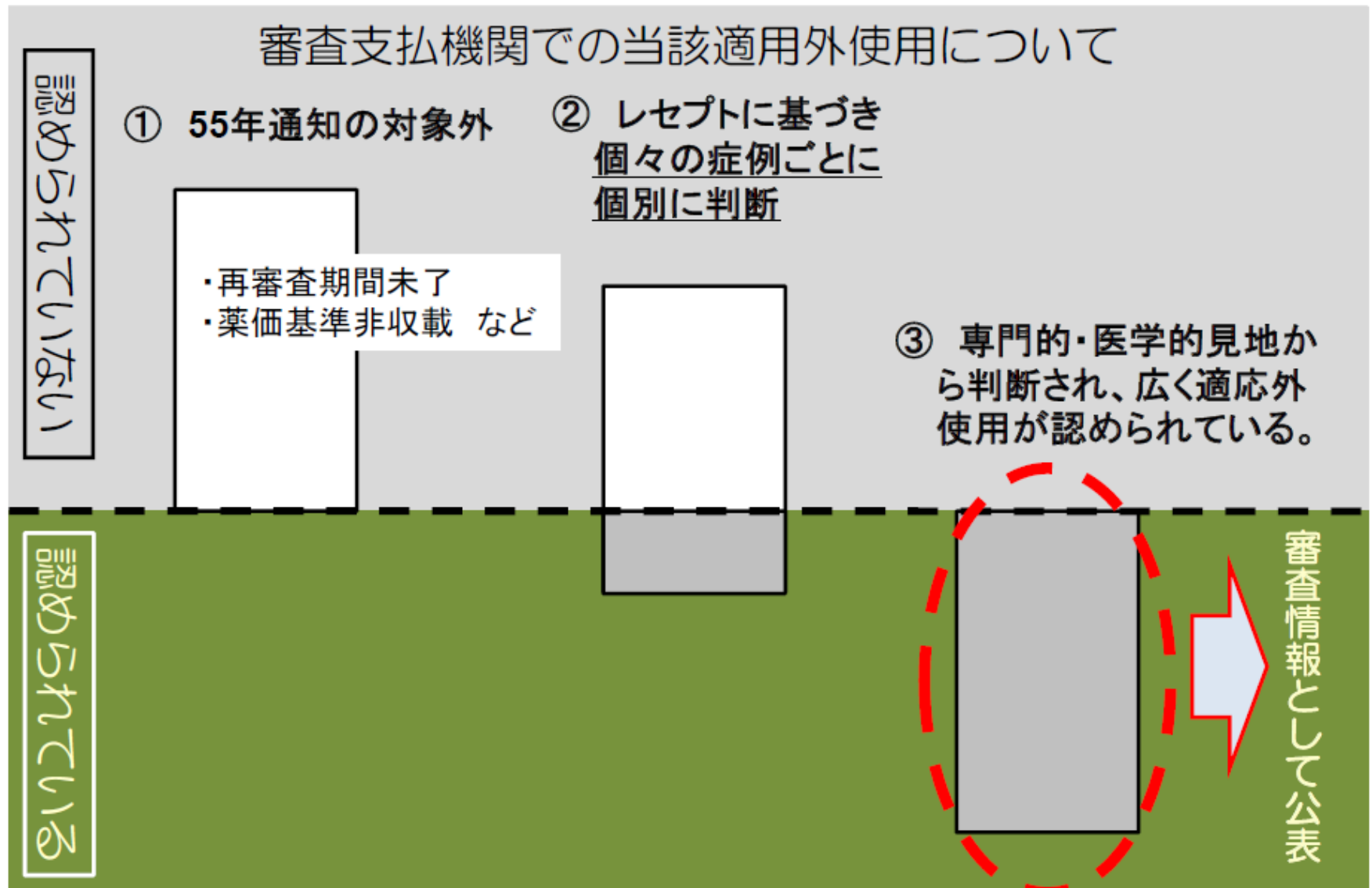
いわゆる「55年通知」とは

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

(※) 支払基金の支部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、新たに検討中)

適応外使用に係る55年通知の対応(概念図)



社会保険診療報酬支払基金による 「審査情報提供」について

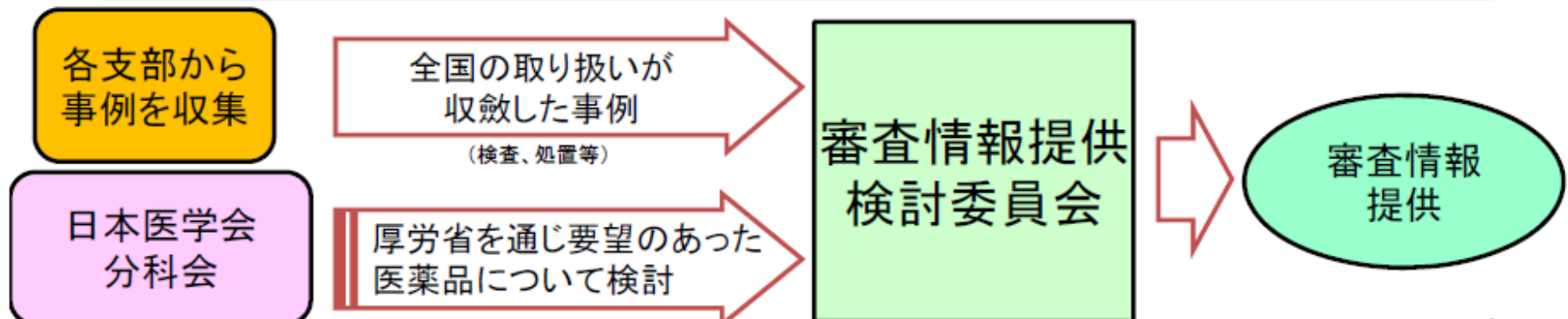
（「審査情報提供」について）

- 社会保険診療報酬支払基金では、審査に関する支部間差異を解消し、審査の透明性を高めるため、審査上の一般的取扱いの情報提供について検討を行う、「審査情報提供検討委員会」を平成16年7月に設置し、原則年2回開催している。
- 審査情報提供委員会では、各都道府県支部より、審査上の取扱いに差異が生じる事例について収集、検討を行い、全国の取扱いが収斂した事例について、医学的見解等の整理を行ったうえ、「審査情報提供」として、各支部や国、関係団体に情報提供するとともにHPに掲載している。

（<http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/index.html>）

（「55年通知」に基づく医薬品の取扱いについて）

- 平成19年から、保険局医療課の依頼により、55年通知を踏まえた、医薬品の薬理作用による適応外使用についても検討することとし、これまで2回（平成19年47事例、平成21年33事例）情報提供を行っている。



社会保険診療報酬支払基金 “審査情報提供検討委員会”



社会保険診療報酬支払基金

Health Insurance Claims Review & Reimbursement Services

組織概要

事業内容

診療報酬の審査

診療報酬の請求支払

統計情報

[トップページ](#) → [診療報酬の審査](#) → [審査情報提供事例](#) → 新規事例

新規事例

[第20次審査情報提供事例（医科）（3事例）（PDF：176KB）](#)

[第15次審査情報提供事例（歯科）（1事例）（PDF：54KB）](#)

これまでの審査情報提供事例は、以下のリンクからご覧いただけます。

→ [医科](#)

→ [歯科](#)

→ [薬剤](#)

PDF形式のファイルを開くには、Adobe Acrobat Reader DC（旧Adobe Reader）が必要です。
お持ちでない方は、Adobe社から無償でダウンロードできます。



Get Adobe
Acrobat Reader

[Adobe Acrobat Reader DCのダウンロードへ](#)



審査情報提供事例

[新規事例](#)

[審査情報提供事例（医科）](#)

[審査情報提供事例（歯科）](#)

[審査情報提供事例（薬剤）](#)

利用者別メニュー



医療機関・薬局の方



保険者の方



地方公共団体の方



一般の方

[↑ このページの上へ戻る](#)

「医薬品の適応外使用事例」申請書作成の留意点

- 関連資料は添付し、該当する記載部分はマーカーなどで解るようにする
- 申請する適応、用法・用量、投与期間の妥当性を説明する資料が必須
- 希少疾病などではガイドラインに記載がなくても、信頼性の高い教科書や論文等の情報も審査対象
- Minds診療ガイドライン作成の手引き2014に準拠していなくても審査対象

具体的には以下を必ず提出し、そのポイントを申請書に記載してください

- ガイドラインの該当部分とMinds診療ガイドライン作成の手引き2014に則っているかを示す部分（作成主体・作成組織の情報、作成資金の情報、利益相反の状況、患者・市民参加の有無、クリニカルクエスチョンの設定、システムティックレビューが行われたか否か、その検索と選定の方法、推奨度、推奨決定の方法、根拠文献、根拠文献における記載部位、英文の場合和訳）
- ガイドラインで引用された重要な論文
- 海外で承認されていればその資料
- 信頼性の高い教科書や論文の情報
- 用量、投与間隔、投与期間、の根拠の説明と、根拠となる論文、ガイドライン、教科書などの該当部位
- 投与経路違い、用量違いや濃度違いが必要である場合、その理由と、根拠情報（論文、教科書、ガイドラインの該当部位）