



# 公的医療保険制度の下での 抗がん剤の適応外使用 ～日米比較～<sup>①</sup>

Off-label Use Of Cancer Drugs Under Public Health Insurance System: A Comparison Between Japan And The US

抗がん剤は、一定のエビデンス(有効性や安全性、臨床的な意義に関する根拠)がある場合には、薬事法に基づき使用が承認されているがん以外に対しても用いられることがあります。このような、薬事承認されている範囲を超えた医薬品の使われ方を「適応外使用」と言います。抗がん剤の適応外使用が公的医療保険制度の下でどのように取り扱われているか、日米の制度を比較してみます。

## 抗がん剤の適応外使用～問題の原因を探る～

「世界で標準治療になっている抗がん剤の使い方が、日本では薬事承認が遅いせいで適応外使用となって困る」という趣旨のことがよく言われます。「適応外使用」とは、薬事法で承認されているがんとは別のがんに対する抗がん剤の使い方や、薬事法で承認されている用法・用量とは異なる抗がん剤の使い方のことを言います。このような臨床現場での問題を解決するための方策を考えるためには、まず実態把握が大切です。日本の臨床現場でのみ起こることなのか、外国でも同様のことが起こるのか、日本の薬事制度特有の問題なのか、外国の薬事制度でも同様のことが起こるのか、日本の国民皆保険制度特有の問題なのか、外国の公的医療保険制度でも同様のことが起こるのか…こういったことを確認しないことには(問題の原因が特定できないことには)、有効な対策が打ち出せないためです。

実は、標準治療と考えられている抗がん剤の使い方の多くは、日本だけでなく米国でも薬事承認されていません。つまり、日本の薬事制度が特殊だから抗がん剤の適応外使用が起きている訳ではないのです(米国の薬事制度でも同じ問題が起きています)。(図1)

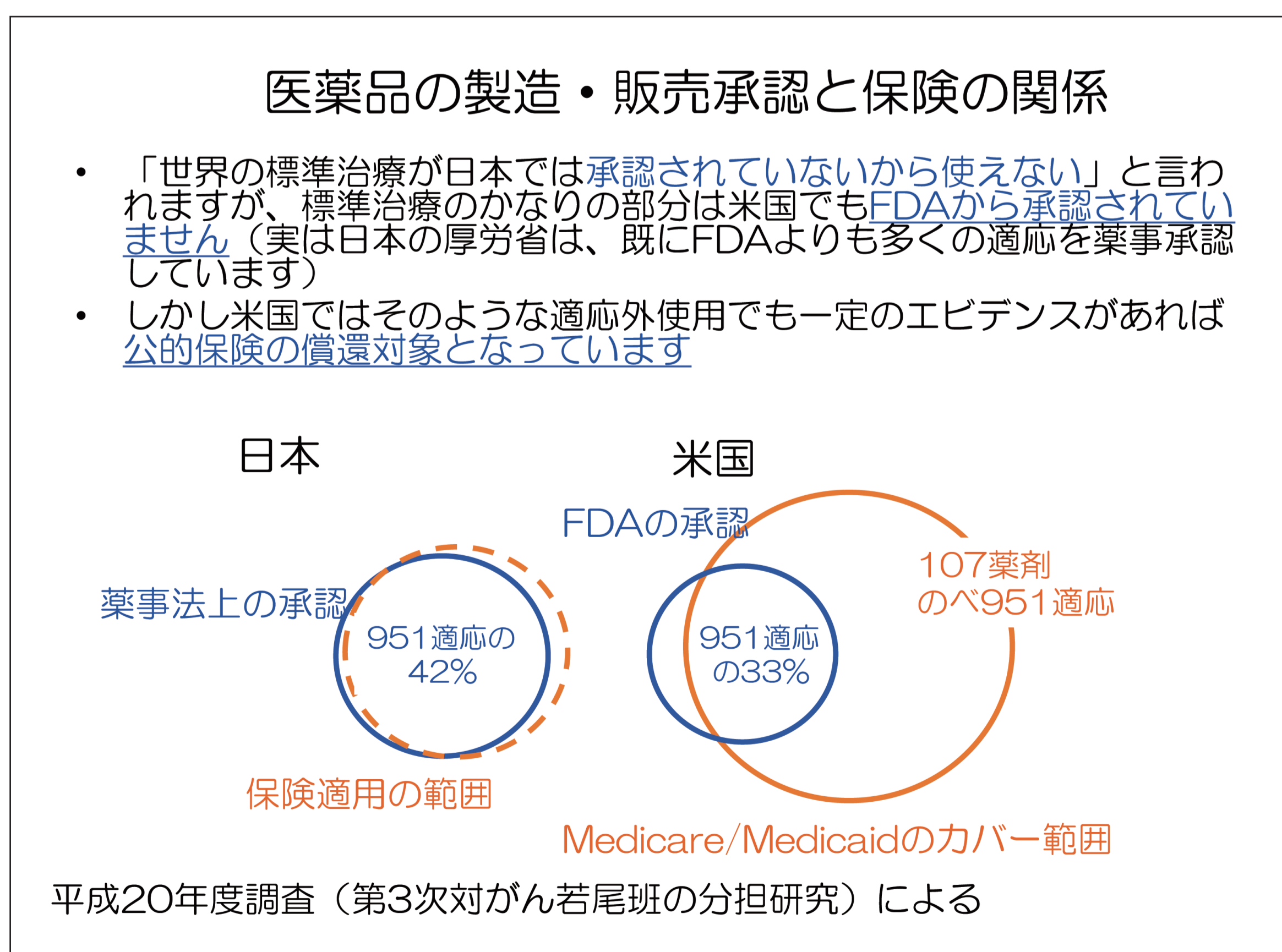
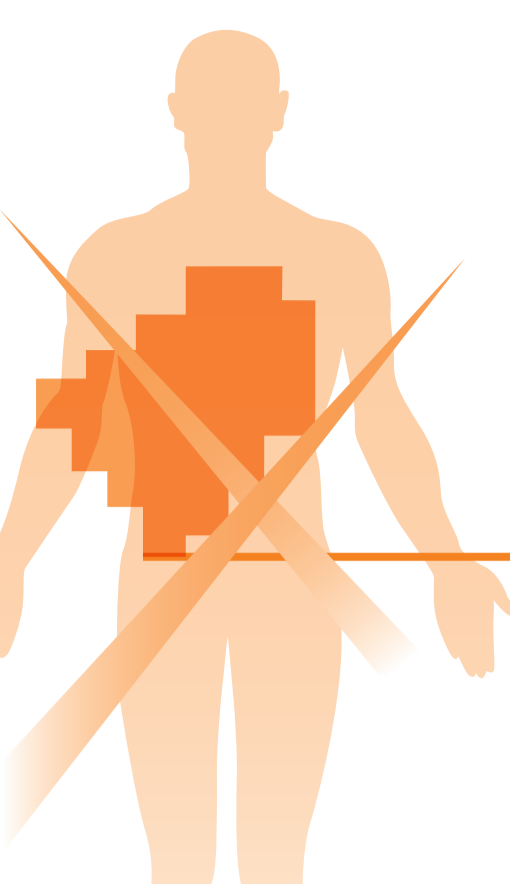


図1: 薬事承認と保険償還範囲のずれの日米比較



# 公的医療保険制度の下での抗がん剤の適応外使用～日米比較～②

Off-label Use Of Cancer Drugs Under Public Health Insurance System: A Comparison Between Japan And The US

## 米国での抗がん剤の適応外使用問題

適応外使用を解消するために「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で最近取り上げられた抗がん剤ゲムシタピン(再発・難治性悪性リンパ腫が適応外使用となる)、パクリタキセル(胚細胞腫瘍が適応外使用となる)は、それぞれ一定のエビデンスがあるとされ企業に薬事承認を取得するよう求める流れとなっていますが、実はいずれの薬剤も、英、米、仏、独、加、豪の6カ国では薬事承認されていません。(図2)

また、標準治療と考えられている抗がん剤の使い方の多くは、1990年代初頭までは米国の公的医療保険制度でも使用できませんでした。つまり、日本の公的医療保険制度(国民皆保険制度)が特殊だから抗がん剤の適応外使用が困難な訳ではありません。米国の公的医療保険制度でも同じ問題が起きていたのです。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 告知申請への該当性に係る報告書(第12回) 再発・難治性悪性リンパ腫		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 告知申請への該当性に係る報告書(第12回) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍																																			
1. 薬品内容の概観について	<table border="1"> <tr><td>承認された医薬品</td><td>一般名: ゲムシタピン</td></tr> <tr><td>承認された医薬品</td><td>商品名: ジムズール注射液 200mg、500mg</td></tr> <tr><td>会社名</td><td>日本イーライリライ株式会社</td></tr> <tr><td>承認番号</td><td>日本ZIN-001内服薬</td></tr> <tr><td>薬品内容</td><td>製剤: 凍結乾燥リンパ腫</td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td>ゲムシタピンとして100mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴投与し、週1回投与を3週間継続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。</td></tr> <tr><td>薬品・医薬品以外の薬品内容</td><td>製剤: 凍結乾燥リンパ腫</td></tr> <tr><td>製剤</td><td>凍結乾燥リンパ腫</td></tr> </table>	承認された医薬品	一般名: ゲムシタピン	承認された医薬品	商品名: ジムズール注射液 200mg、500mg	会社名	日本イーライリライ株式会社	承認番号	日本ZIN-001内服薬	薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫	用法・用量	ゲムシタピンとして100mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴投与し、週1回投与を3週間継続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。	薬品・医薬品以外の薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫	製剤	凍結乾燥リンパ腫	<table border="1"> <tr><td>承認された医薬品</td><td>一般名: パクリタキセル</td></tr> <tr><td>承認された医薬品</td><td>商品名: パクリタキセル注射液 30mg、50mg</td></tr> <tr><td>会社名</td><td>アブリムス・アブリムス・アブリムス株式会社</td></tr> <tr><td>承認番号</td><td>日本ZIN-001内服薬</td></tr> <tr><td>薬品内容</td><td>製剤: 凍結乾燥リンパ腫</td></tr> <tr><td>用法・用量</td><td>パクリタキセルとして100mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴投与し、週1回投与を3週間継続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。</td></tr> <tr><td>薬品・医薬品以外の薬品内容</td><td>製剤: 凍結乾燥リンパ腫</td></tr> <tr><td>製剤</td><td>凍結乾燥リンパ腫</td></tr> </table>	承認された医薬品	一般名: パクリタキセル	承認された医薬品	商品名: パクリタキセル注射液 30mg、50mg	会社名	アブリムス・アブリムス・アブリムス株式会社	承認番号	日本ZIN-001内服薬	薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫	用法・用量	パクリタキセルとして100mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴投与し、週1回投与を3週間継続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。	薬品・医薬品以外の薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫	製剤	凍結乾燥リンパ腫	2. 薬品内容における医療上の必要性について	<p>(1) 適応外使用の必要性についての該当性</p> <p>医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(以下、「検討会議」)は、「難性リンパ腫」は致死的な疾患であり、適応外使用の必要性は「P」生命に重大な影響がある疾患(致死性の疾患)に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の必要性についての該当性</p> <p>日本等4国では承認されていないものの、欧米等の標準ゲムシタピン及び難性リンパ腫の患者に、欧米に承認されている標準治療から、欧米において標準治療に代替可能なため、国内での標準治療の代替等を認めて国内における有効性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は、「P」欧米において標準治療に代替可能であると判断した。</p>	<p>(1) 適応外使用の必要性についての該当性</p> <p>医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(以下、「検討会議」)は、「胚細胞腫瘍」は致死的な疾患であり、適応外使用の必要性は「P」生命に重大な影響がある疾患(致死性の疾患)に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の必要性についての該当性</p> <p>日本等4国では承認されていないものの、欧米等の標準ゲムシタピン及び難性リンパ腫の患者に、欧米に承認されている標準治療から、欧米において標準治療に代替可能なため、国内での標準治療の代替等を認めて国内における有効性が期待できると考えられる。したがって、検討会議は、「P」欧米において標準治療に代替可能であると判断した。</p>
承認された医薬品	一般名: ゲムシタピン																																				
承認された医薬品	商品名: ジムズール注射液 200mg、500mg																																				
会社名	日本イーライリライ株式会社																																				
承認番号	日本ZIN-001内服薬																																				
薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫																																				
用法・用量	ゲムシタピンとして100mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴投与し、週1回投与を3週間継続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。																																				
薬品・医薬品以外の薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫																																				
製剤	凍結乾燥リンパ腫																																				
承認された医薬品	一般名: パクリタキセル																																				
承認された医薬品	商品名: パクリタキセル注射液 30mg、50mg																																				
会社名	アブリムス・アブリムス・アブリムス株式会社																																				
承認番号	日本ZIN-001内服薬																																				
薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫																																				
用法・用量	パクリタキセルとして100mg/m <sup>2</sup> を30分かけて点滴投与し、週1回投与を3週間継続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。																																				
薬品・医薬品以外の薬品内容	製剤: 凍結乾燥リンパ腫																																				
製剤	凍結乾燥リンパ腫																																				

図2:第12回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2012/7/30)資料

## 抗がん剤の適応外使用問題に米国がとった解決策

「米国は民間の医療保険が主流だから、FDAという薬事制度を司る国の機関が薬事承認していない適応外使用も(保険会社が認めさえすれば良いので)容易に可能なのだ」と考える方もいらっしゃるかもしれませんが、それは一面で正しいのですが、着目していただきたいのは、連邦政府・州政府が関与する公的医療保険制度の中での適応外使用の取り扱いです。

米国では1991年にUS General Accounting Office(会計検査院; 当時)のレポートで公的保険での抗がん剤適応外使用の問題が指摘されたことなどを契機に、1993年に社会保障法が改正され、公的機関であるFDAが薬事承認していない適応外使用であっても、一定のエビデンスがあれば公的医療保険であるMedicare/Medicaidの中で償還する(保険診療の中で適応外使用の抗がん剤が使えるようにする)よう制度を修正しました。(図3)

抗がん剤の適応外使用の問題は日本だけの問題ではなく、米国においても同様に問題となり、それに対する解決策を考え、対処されてきた問題なのです。つまり、抗がん剤の適応外使用の問題は、例えば多剤併用療法が多い・製薬企業が積極的に新たな使い方の開発をしないような古い医薬品も使われ続ける等と言った、がんの薬物療法の特性に大きく影響される問題(どのような制度の国にも生じ得る困難な問題)とも言えます。

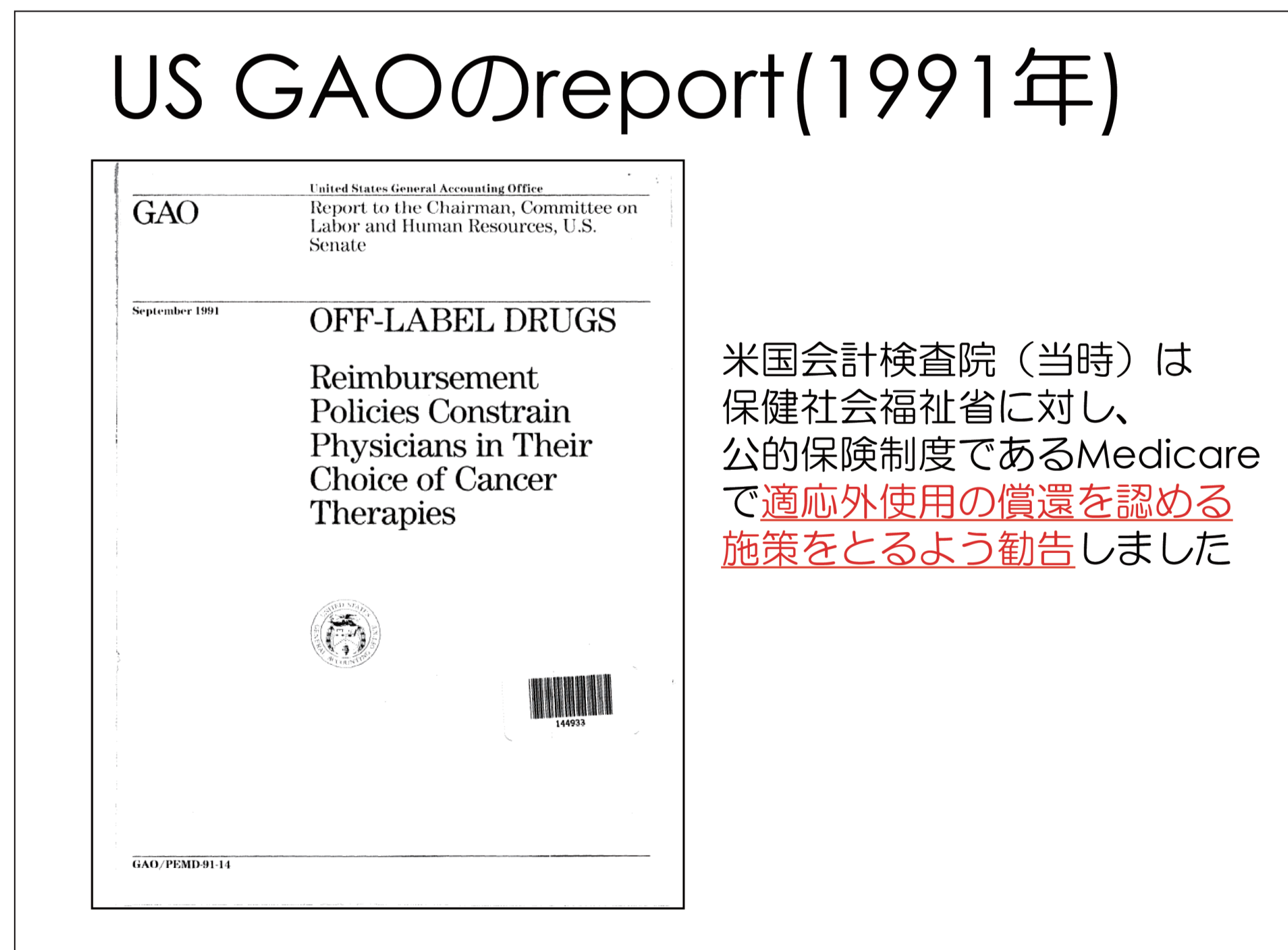
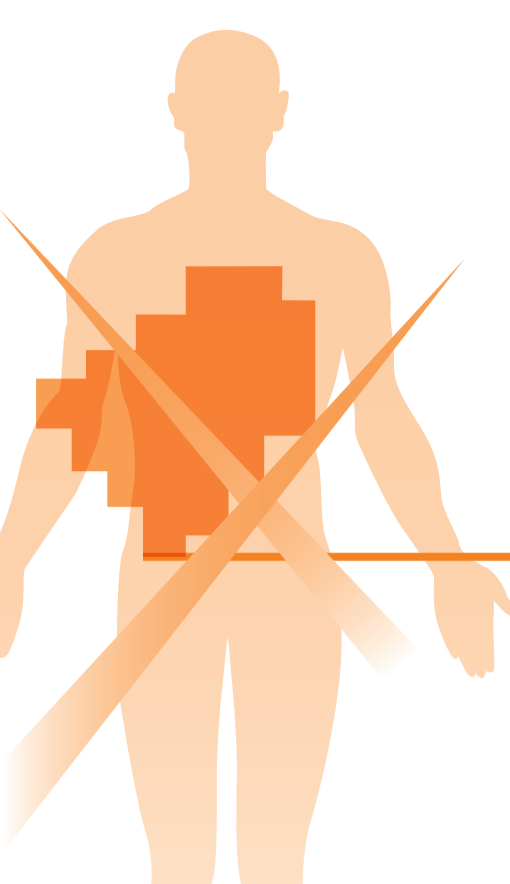


図3:US GAO(米国会計検査院:当時)が出した、抗がん剤の適応外使用が公的保険制度内で使用できない問題を指摘するレポート



## 公的医療保険制度の下での抗がん剤の適応外使用～日米比較～③

Off-label Use Of Cancer Drugs Under Public Health Insurance System: A Comparison Between Japan And The US

### 適応外使用に対する日本の取り組み

日本でも問題が放置されてきたわけではありません。

薬事制度の面では、抗がん剤の適応外使用を解消するために、「抗がん剤併用療法検討委員会」「未承認薬使用問題検討会議」「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」などで、対象となる抗がん剤とその使われ方を取り上げ、そのような適応外使用に関して製薬企業が薬事承認を取得するよう求めるという対応がとられてきました。

医療保険制度の面でもこの間、対応はとられてきましたが、薬事制度と比べて話が複雑です。

実は日本の医療保険制度のもとでは適応外使用は一律に禁止されているわけではありません。厚生省(当時)保険局長から昭和55年(1980年)に出された通知では、薬事承認されてある程度の期間を経た医薬品の適応外使用に関しては学術上の根拠に基づく医師の裁量を認めています(つまりよく言われる「適応外使用は“違法”である」という説明は、事実を正確に捉えたものではありません)。(図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 昭和55年9月3日
- 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。

図4:保険診療の中での適応外使用について言及した厚生省(当時)保険局長から出された通知

つまり、薬事承認されていない適応外使用が保険診療の中で可能であるケースもある、すなわち、(まだまだ数は少ないですが)米国で抗がん剤の適応外使用が問題となったときに導入された、薬事承認されていない使い方であっても公的医療保険制度の中で償還される仕組みに類似した仕組みは日本にも約30年前から既に存在していたということです。

### 薬事制度に依存しない、保険制度の中での適応外使用の解消

これと関連して、社会保険診療報酬支払基金は、平成19年(2007年)からwebで適応外使用に関する情報提供を開始しました。一例としては、カルボプラチンという抗がん剤を子宮体癌に適応外使用することが認められるとしてリストアップされています。(図5)

**社会保険診療報酬支払基金における取扱い**

2012年3月16日時点で、  
抗がん剤以外も含め、累積  
274事例が公表されている

**78 カルボプラチン (産婦人科4)**  
(平成19年9月21日新設)

- 標準薬効(薬効コード)  
抗悪性腫瘍付金助化合物(429)
- 成分名  
カルボプラチン【注射薬】
- 主な製剤名  
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 頭頸部癌、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：小児悪性骨肉腫(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中脳神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーンダ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  
産科として、「カルボプラチン」を「子宮体癌」に併し処方した場合、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根拠

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

図5:社会保険診療報酬支払基金の保険診療で認められる適応外使用に関する情報提供



## 公的医療保険制度の下での抗がん剤の適応外使用～日米比較～④

Off-label Use Of Cancer Drugs Under Public Health Insurance System: A Comparison Between Japan And The US

### 薬事制度ではなく保険制度で適応外使用を解消することの課題

ただし、このように薬事承認されていない適応外使用を公的医療保険の中で償還する(使えるようにする)ことの問題を指摘する声があります。

いくつか挙げますと、①薬事承認はないものの公的医療保険制度の中で償還される適応外使用は、米国の制度ではその根拠となるエビデンスが明示されているのに対して、日本ではそれが明確ではないこと、②企業が適応外使用解消のための開発を手控えるようになる可能性があること、③薬事承認されていない適応外使用をすると医療関係者が訴訟を起こされるのではないかと懸念する方もいらっしゃる、④仮に副作用等が生じたときに責任の所在が不明確になるのではないかと懸念する方もいらっしゃる、⑤そもそも使用可能な医療の内容全てに国が明示的に責任を負うべきであるという意見を持つ方もいらっしゃる、などです。

「海外はどうであっても日本では抗がん剤の全ての適応外使用を薬事承認した上で保険診療の中で使えるようにすべきだ」というお考えの方や、「既にある医療保険制度の運用をより透明化して・根拠が明確になるようにして活発に進めるべきだ」とお考えになる方、あるいはもっと違うお立場もあるでしょう。いずれであっても、日本・海外それぞれの実態を把握した上で、改善策の利点・欠点を明確にした議論が必要です。