

令和 4 年 9 月 3 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10530

研究課題名(和文) がん化学療法における適応外使用の新規審査アルゴリズムの開発

研究課題名(英文) Development of a new review algorithm for off-label use in cancer chemotherapy

研究代表者

塚田 敬義 (Tsukata, Yukiyoshi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30257894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：69%の特定機能病院で全ての抗がん薬を審査されているが、残りの施設では制限された審査であり不十分ではないかとの危惧がある。不承認の判断が一定の割合で存在したことは適正な審査をしていることを示している。倫理・社会的背景、費用、患者の予後、家族等の支援者の有無等を検討し不承認とした少数の施設がある。社会的背景を含む判断が行うには医師・薬剤師のみの委員会ではなく臨床倫理委員会のように多職種からなる合議体が望ましい。これまで医師の裁量による適応外使用から病院での管理に移行されたが、全国統一的な質が保証された適応外使用の管理方法はなく、質が担保された管理方法の構築が求められる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特定機能病院は法令により医薬品等の適応外使用については病院としての管理がされている。ハイリスク薬である抗がん薬の事前の審査状況について全国調査を実施した。審査項目は公的に定められておらず、各病院での差異が判明した。

倫理・社会的背景、費用、患者の予後、家族等の支援者の有無等を検討し不承認とした少数の施設がある。社会的背景を含む判断が行うには医師・薬剤師のみの委員会ではなく臨床倫理委員会のように多職種からなる合議体が望ましい。これまで医師の裁量による適応外使用から病院での管理に移行されたが、全国統一的な質が保証された適応外使用の管理方法はなく、質が担保された管理方法の構築が求められる。

研究成果の概要(英文)：Although all anticancer drugs were reviewed at 69% of Special Functioning Hospitals, there is a concern that the remaining 31% of institutions may have limited and inadequate review. The fact that a certain percentage of disapproval decisions existed indicates that proper review is being conducted. A small number of institutions made disapproval decisions after considering ethical and social background, cost, patient prognosis, and availability of family members and other supporters.

In order to make decisions that include social background, it is desirable to have a multidisciplinary panel such as a HEC (Health Care Ethics Committee, Hospital Ethics Committee), rather than a committee consisting of only physicians and pharmacists.

Although off-label use has been shifted from the discretion of physicians to management by hospitals, there is no nationally uniform, quality-assured management method for off-label use, and a quality-assured management method needs to be established.

研究分野：医療管理学、医事法、生命倫理

キーワード：抗がん薬 適応外使用 特定機能病院 審査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦で使用される医薬品は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、「薬機法」という。)により都道府県知事が承認権者とされている医薬品を除き、厚生労働大臣の承認が必要とされている(薬機法14条1項)。承認された医薬品の注意事項等の情報は作成、改訂そして公表されなければならない(薬機法68条の2、52条2項、63条の22項)。なお、薬機法52条2項には「要指導医薬品、一般用医薬品その他厚生労働省例で定める医薬品は、これに添付する文書又はその容器若しくは被包に、当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき、次に掲げる事項が記載されなければならない。1 用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意(後略)」とあり、添付文書と称されている。この添付文書の本邦の医療制度は、国民皆保険制度を基本に運用されている。特徴は、「国民全員を公的医療保険で保障。医療機関を自由に選べる。安い医療費で高度な医療。社会保険方式を基本としつつ、皆保険を維持するため、公費を投入。」とされている。厚生労働大臣から認可された新規の医薬品は保険収載され、個々の医療に使用されるが、添付文書に則った使用でなければ公的医療保険での医療とは原則取り扱わないという制度となっている(保険医療機関及び保険医療費担当規則)。医薬品は、その承認の過程で行われる臨床試験で得られた結果に基づき承認される。当該治験の対象になっていない疾患や臓器等は、添付文書の効能・効果ならびに用法・用量の項目には記載がされないのは自明のことであり、それは公的医療保険で使用できる範囲の指定となり、結果的に未承認又は適応外使用が生じる要因となっている。よって、外国では承認され使用できるのに本邦では未承認又は適応外として使用できない「ドラッグ・ラグ問題」が社会問題化し、「医療上の必要性の高い未承認・適応外薬検討会議」が2010年2月から開催され対象薬の解消の取り組みが続いている。

現状として、全ての適応外使用が解消されたわけではなく、適応外使用の症例は存在している。適応拡大のための臨床試験や研究レベルでの臨床試験が行われなければ適応拡大の承認、公知申請、医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについてとして厚労省保険局医療課長通知による社会保険診療報酬支払基金審査提供事例での適応外使用であっても保険診療の対象とする制度もある。これ以外に保険医療機関が支払基金等から査定を受けた場合に症状詳記をして再考を求める対応もなされている。これらの対応の根拠とされているのが、社会保険診療報酬支払基金理事長宛の昭和55年9月3日保発第51号厚生省保険局長通知(広く「55年通知」と称される)である。その内容は、「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。」とある。この「55年通知」は現在も機能している。記載内容は、当該医薬品を厚生労働大臣が本邦において製造販売を承認した内容となる。

2. 研究の目的

2つの特定機能病院における術後小児に対する継続しての鎮静目的にプロポフォールを使用、腹腔鏡下手術の適応外使用による死亡事故に端を発し、平成28年2月公表の「大学附属病院等の医療安全確保に関するタスクホース等を踏まえた特定機能病院の承認要件の見直しにつ

いて」を踏まえ、平成 28 年から医療法施行規則が順次改正され、特定機能病院における未承認、禁忌、適応外の医薬品・医療機器の使用については、その使用状況の把握のための体系的な仕組みの構築に加えて、その必要性等の検討が求められることとなった。現在では体制整備の経過措置も終了している。しかし、適応外使用の必要性等を検討するための公的な具体的基準はなく、各病院において個別に対応が委ねられているのが現状である。さらに「がん診療拠点病院等の整備について」平成 30 年 7 月 31 日健発 0731 第 1 号厚労省健康局長通知が発出され、「がん診療連携拠点病院等の整備に関する指針」の中で、「6 医療に係る安全管理 (5) 当該施設で未承認新規医薬品の使用や承認薬の適応外使用を行う場合、高難度新規医療技術を用いた医療を提供する場合については、以下の体制を整備すること。当該医療の適応の安全性や妥当性、倫理性について検討するための組織（倫理審査委員会、薬事委員会等）を設置し、病院として事前に検討すること。事前検討を行い、承認された医療を提供する際には、患者・家族に対して適切な説明を行い、書面での同意を得た上で提供すること。提供した医療について、事後評価を行うこと。」と記載され、特定機能病院に続き体制整備が行政から求められている。一方で、本研究の研究者らが所属する附属病院が医薬品医療機器総合機構による「抗がん剤併用療法実態把握調査調査」（平成 21 年公表）の対象になったことを契機にして、2012 年から医薬品及び医療機器の適応外使用状況の把握及び多職種参加の審査体制を構築し、審査事例については、審査内容のみならず、治療経過や効果判定についても専用の部門システムに記録してきた経緯がある。審査に当たっては単に科学的エビデンスのみならず、社会・倫理的背景、PS（パフォーマンスステータス）、患者 QOL、予後等の複数の因子を含め、治療の妥当性の可否の検討には、主科のみならず複数の診療科の医師・薬剤師・看護師・ソーシャルワーカー等からなる多職種の合議による検討に係る手順と複数項目（アルゴリズム）が必要であると考えるに至った。適応外使用に係る先行研究としては、望月らによる厚生労働科学特別研究事業、黒崎らによる実態調査、混合診療として検討した栗原、国立がん研究センターによる国内で薬機法上未承認・適応外である医薬品についての公表によるものが参考になったが、適応外使用の審査に関する研究は見出せず、本研究を着想するに至った。

3. 研究の方法

抗がん薬の適応外使用の妥当性評価についてのアンケート調査を実施した（全国調査）。

(1) 全国の特設機能病院対象の調査

特定機能病院（86 施設）での抗がん薬の適応外使用の管理状態（2019 年度対象）の把握が必要であるとして、郵送による無記名方式のアンケート調査を行い、58 施設から回答を得た。

調査項目は、審査の実施の有無、審査する委員会、審査方法、審査項目、審査件数及び審査で不承認となった理由とした。主な結果は、次のとおりである。

- ・ 審査の実施の有無については、69%（40 施設）では全ての抗がん薬の審査を実施、残り 31%（18 施設）が必要と判断された抗がん薬のみ審査を実施していた。
- ・ 審査方法については、患者毎に審査は 31.0%（18 施設）、疾患毎に審査は 25.9%（15 施設）、両方を組合せ審査は 43.1%（25 施設）であった。
- ・ 薬剤の選択理由については、ガイドライン又は論文の有無は全ての施設 100%（58 施設）であった。
- ・ 有害事象とモニタリング方法については、96.6%（56 施設）であった。
- ・ 代替薬の有無や優位性 93.1%（54 施設）であった。
- ・ 説明・同意書の内容についての検討は、93.1%（54 施設）であった。

- ・治療にかかる費用については79.3%（46施設）であった。
- ・薬学的知見に基づく薬剤師からの提案については、70.7%（41施設）であった。
- ・患者の予後については、67.2%（39施設）であった。
- ・忍容性62.1%（36施設）であった。
- ・急変時の対応55.2%（32施設）であった。
- ・倫理・社会的背景については、53.4%（31施設）であった。
- ・自施設での治療成績については、43.1%（25施設）であった。
- ・家族等の支援者の有無については、15.5%（9施設）であった。

(2)全国の都道府県がん診療連携病院・地域がん診療連携拠点病院（高度型）対象の調査

都道府県がん拠点病院51施設から特定機能病院を引いた23施設、地域がん診療連携拠点病院（高度型）51施設から特定機能病院を引いた33施設に対して特定機能病院に対して行った同内容のアンケート用紙を郵送し、2019年度・2020年度の状況調査を行ったが回答が少なかつたこともあり、残念ながら検討対象から除外せざるを得なかった。

4. 研究成果

各特定機能病院では、高難度新規医療技術、未承認新規医薬品・医療機器（以下、高難度新規医療技術等と記す）の使用に係る体制として、独立した委員会が設置されているところであるが、その体制の整備については平成28年度厚生労働科学特別研究「高難度新規医療技術の導入プロセスに係る診療ガイドライン等の評価・向上に関する研究」による高難度新規医療技術の導入に係る規程や申請書のひな形、Q&Aが参考にされて、全国統一的な体制の構築が進んだ。がん診療連携拠点病院も同様の体制が求められるが、適応外使用に係る体制については、ひな形のような見本は存在していない。その理由として高難度新規医療技術等は、これまで本邦の医療制度にない概念と体制を法令に基づき導入するものであり、全国統一的な基準に相当するものが求められた経緯がある。しかし、適応外使用は、本邦の医療として存在してきたものであり、従来より適応外使用は医師の裁量権によると考えられている。その1例として、早稲田夕季衆議院議員からの「医薬品の適応外処方におけるインフォームドコンセントに関する質問主意書」（平成31年3月1日提出）に対する政府答弁が参考になる。内容は次のとおりである。「（前略）医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号）第十四条第一項の承認を受けた御指摘の「適応症」を含む効能、効果等以外の医薬品の使用（以下「適応外使用」という。）については、個々の医師の判断によりこれを行うことは禁止されているものではないが、医師は、患者に適切な説明を行い、その理解を得るよう努めた上で、患者の状態、現在得られている医学的知見等を踏まえた専門的な判断により、個々の事例に則して適切に適応外使用を行うべきであると考えている。」とある。なお、質問者が平成28年6月以降の医療法施行規則等の制度に触れていないので、答弁書では、特定機能病院・がん診療連携拠点病院での対応についての言及がないのは致し方ない。適応外使用の根拠として、医師の裁量権は現在も否定されるものではないが、所属する病院の形態により、法令が求める病院内の手続きが必要とされることには影響しないという内容の答弁書である。

本調査結果から、審査する項目として、「ガイドライン又は論文の有無」は全ての施設であった。半数以上の施設で、「有害事象とモニタリング方法」、「代替薬の有無や優位性」、「説明・同意書の内容についての検討」、「治療にかかる費用」、「薬学的知見に基づく薬剤師からの提案」、「患

者の予後」、「忍容性」、「急変時の対応」という項目が標準的な項目とされよう。次いで倫理・社会的背景とあり、単に医学的妥当性のみの審査では不足とする施設が存在が明らかになり本調査の意義を示すものである。個別の症例に対して、審査の根拠となる評価事由については、全ての機関が「薬剤の選択理由」や「ガイドライン又は論文の有無」を上位に挙げており、抗がん薬の適応外使用を診療科任せとせず、情報は限られるものの、組織的に根拠に基づいた医療(EBM)を展開しようと努力していることが分かった。その他、多く(9割)の施設が、「有害事象とモニタリングの方法」、「代替薬の有無や優位性」、「説明文書・同意書等の内容」を掲げており、患者に対する有責性・無益性や患者の権利に基づいたインフォームド・コンセントの重要性に目配せしていることが調査より分かった。

適応外使用の審査体制についてはアンケート調査の結果から、大方の傾向が3パターンであることが判明した。半数の病院においては未承認新規医薬品等評価委員会が審査していると回答している。がん化学療法委員会・レジメン審査委員会、臨床の倫理審査を行う委員会で審査している病院が続く。次に多いのは、がん化学療法委員会・レジメン審査委員会は、複数の診療科及び薬剤部から選出された抗がん薬治療についての専門家から構成され専門性を活かし、使用の妥当性の判断には最適と考えてのことと思われる。続いて、臨床の倫理審査を行う委員会(以下、臨床倫理委員会と記す。)での審査である。近年、特定機能病院以外の病院においても臨床倫理を取扱う部署を設置し、臨床倫理コンサルテーション活動も活発化している。その背景には、日本医療機能評価機構による統合版評価項目に臨床倫理が加わったことが全国に普及したとの指摘がある。よって、既に病院内に設置されていた臨床倫理委員会の業務に適応外使用の審査が追加されたのであるが、その理由を考えると適応外使用の使用の妥当性を判断する際に考慮しなければならない事柄がある。

全国的に倫理委員会(1990年代であり臨床倫理委員会として病院に設置されたのではなく、大学医学部にある倫理委員会で検討した例が多い。大学医学部以外の病院においても疫学・臨床研究の倫理審査の為に設置した委員会で取扱うことが多かった。)で検討し、病院毎に方針やガイドラインを定めていた(輸血拒否の申出についての対応などが議論となった歴史的経緯があるが、今回は触れない)。蓋し、現在の問題としている適応外使用ははまだ標準的治療に採用されていない医療行為の実施について、リスクとベネフィットはどう捉えるべきか、多職種での議論の必要性があるのか否か、それらは倫理的・法的問題を惹起しないのかという問題点が浮上してくる。それでは何処で検討するのが最適と考えた場合に、近年全国各地の病院で設置されている臨床倫理委員会が最適であるとの判断によると思われる。

本研究のまとめとして、(1)69%の施設で全ての抗がん薬を審査されているが、残りの施設では制限された審査であり不十分ではないかとの危惧がある。(2)不承認の判断が一定の割合で存在したことは適正な審査をしている施設の存在を示している。(3)倫理・社会的背景、費用、患者の予後、家族等の支援者の有無等を検討し不承認と判断した施設がある。このような社会的背景を含む判断を行うには、医師・薬剤師だけの委員会ではなく臨床倫理委員会のように多職種からなる合議体が望ましい。(4)これまでの医師の裁量による適応外使用から病院組織による管理に移行されたが、全国統一的な質が保証された適応外使用の管理方法はなく、将来的に質が担保された管理方法の構築が求められる。本調査で、なお2件という極少数の病院から医療安全管理委員会の管理との回答があったが、医療安全部門との連携は必要であるが、医療安全管理室の日常業務とは異質と考えられ、疑問が残る。薬剤管理と臨床倫理と医療安全を融合した病院が一体化した管理体制の確立の必要性を改めて示唆する調査結果となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	村上 啓雄 (Murakami nobuo) (50273149)	岐阜大学・医学部附属病院・特任教授 (13701)	
研究分担者	鈴木 昭夫 (Suzuki Akio) (80775148)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授 (13701)	
研究分担者	谷口 泰弘 (Taniguti Yasuhiro) (90359737)	岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授 (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関