

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業  
分担研究報告書

Ⅲ. 製薬企業から医療機関への適応外使用情報提供の整理

研究代表者 慶應義塾大学薬学部 望月 眞弓 教授

研究分担者 慶應義塾大学薬学部 橋口 正行 准教授

研究要旨

「Ⅰ. 海外での適応外使用情報の提供とそれに関わる法規制の現状調査」と「Ⅱ. 国内における適応外使用の情報提供に関する医療機関・企業等に対する実態調査」の結果をもとに製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめた。

A. 研究目的

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることを目的に本検討を行った。

B. 研究協力者

東京大学医学系研究科薬剤疫学講座 久保田 潔 特任教授

千葉大学大学院薬学研究院国際臨床開発・規制科学講座 黒川 達夫 客員教授

社団法人 日本医師会治験促進センター 研究事業部 小林 史明 部長

C. 研究方法

研究協力者との総括検討会において製薬企業から医療機関への適応外使用情報 (Off-Label use ならびに Off-License use) の提供基準ならびに提供する情報のレベルを検討し、適応外使用情報提供案を表に整理した。

D. 研究結果

1. Off-Label use の定義と種類

製薬企業から医療機関への Off-Label use に関する情報提供案として表 4 に整理して示

した。

本検討での Off-Label use の定義は、「日本に存在する製品の承認取得している適応とは異なる適応で、その製品を用いること」とした。

Off-Label use の種類を Indication (効能効果)、Dose (用法用量)、Special Population (特殊な患者；小児、高齢者、妊産婦、臓器障害患者など) の 3 種類に分類した。また、提供する情報の種類を、Efficacy と Safety 情報に分類した。

医薬品の Off-Label use で使用する製品の承認および販売状況によって、1) 外国 (少なくとも 1 カ国) で承認されている場合、2) 外国で治験中である場合、または治験未実施である場合、3) 日本でのみ販売されている製品について、国内で治験中である場合、または治験未実施である場合、に分けて整理した。なお、この外国とは、日本と同等の水準にあると認められる承認の制度または、これに相当する制度を有している国 (たとえば、米国) を想定した。さらに、1) と 2) については、製薬企業からみて、①国内に流通している自社品を使用している場合 (国内自社品)、②自社品の国内流通の有無に関わらず、外国から自社品を個人輸入して使用している場合 (自社品個人輸入)、③外国から他社品を個人輸入して使用している場合 (他社品個人輸入)、に分類した。

## 2. 製薬企業による医療機関への Off-Label use の情報提供の可否の基準と提供情報のレベル

望まれる製薬企業により医療機関への Off-Label use の情報提供を、情報提供の可否の基準と提供する情報のレベルに分けた。

情報提供の可否の基準は A~C の 3 段階に分類した。A は国内で適応外使用されている場合で、必要に応じて非プロモーションとして積極的に情報提供できるものとした。B は医療機関からの要望があり、かつ実際に適応外使用の対象となる患者が存在していれば情報提供できるものとした。C は原則提供できない。ただし、医療機関からの要望があった場合で実際に適応外使用の対象となる患者が存在し、生命が脅かされる疾患、QOL が著しく低下する疾患、他の治療法がない場合は提供できるものとした。

提供する情報のレベルは、Efficacy 情報と Safety 情報それぞれに分けて、次のように整理した。

### 1) Efficacy 情報

情報提供の基準 B について、「外国での承認に使用した臨床データ (臨床論文)、ガイドライン、コンペンディウムなどが考えられる。なお、承認に使用しなかった臨床論文であっても peer-reviewed journal に掲載の randomized controlled trial (RCT) 論文は提供できる」とした。

情報提供の基準 C については、「情報提供する場合は、peer-reviewed journal に掲載された複数の論文を提供することが望ましいと考えられる。学会発表のみの場合は、原則として情報提供しないことが望ましい」とした。

なお、「情報提供は論文、ガイドライン、コンペンディウムの情報は加工せず、原文とする。要約したり、アンダーラインやマーカーなどで強調したりしないこと。提供の際は、未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付すること。現在、承認されている添付文書も提供すること。Efficacy 情報を提供する際は Safety 情報も併せて提供することが望ましい」を情報提供時の必須要件とした。

## 2) Safety 情報

情報提供の基準 A と B については、「危険性（リスク）の注意喚起に関しては、海外での措置情報、海外添付文書や国内添付文書の使用上の注意の改訂などを提供できる。一方、該当する適応外使用が、他の適応症、他の用法用量、他の population、他社製品（または他社製品同士の比較で）より安全であるとする、又は安全性が高いとする情報は、要望された場合に限り、提供できるものとし、その提供する情報のレベルは Efficacy B の情報提供に準ずる。」とした。

情報提供の基準 C については、「その提供する情報のレベルは Efficacy C の情報提供に準ずる」とした。

## 3. Off-License use の定義と種類

本検討での Off-License use の定義は、「適応外で使用しようとしている製品が外国のみで販売されており、日本には製品が存在しないものを適応外で使用する場合」とした。また、剤形変更の場合は、Off-Label とせず、Off-License に含めた。

Off-License use を、1) 日本に企業が存在する場合は、医師（または薬剤部）が、①外国の自社品を輸入して使用する、②企業が日本で販売している同成分の異なる製品を剤形変更し院内製剤とし使用する、2) 日本に企業が存在しない場合、医師（または薬剤部）が、同成分の異なる日本の企業の製品を剤形変更し院内製剤とし使用する、の場合に分類した。

## 4. 製薬企業による医療機関への Off-License use の情報提供

製薬企業による医療機関への Off-License use の情報提供に関しては、「3. Off-License use の定義と種類」に記載した 1) -①の場合のみ、製薬企業は医療機関への情報提供を行うこととし、1) -②ならびに 2) の場合は、製薬企業は医療機関への情報提供は行わなくてもよいこととした。

1) -①の場合での製薬企業による医療機関への Off-License use の情報提供の可否の基準は、Indication、Dose、Special population の全てにおいて、Efficacy 情報と Safety 情報ともに、B（医療機関からの要望があり、かつ実際に適応外使用の対象となる患者が存在していれば情報提供できる）とした。

提供する情報のレベルは、Efficacy 情報では、「外国での承認に使用した臨床データ（臨

床論文)、ガイドライン、コンペンディウムなど、なお、承認に使用しなかった臨床論文であっても peer-reviewed journal に掲載の randomized controlled trial (RCT) 論文は提供できる。なお、情報提供は論文、ガイドライン、コンペンディウムの情報は加工せず、原文とする。要約したり、アンダーラインやマーカーなどで強調したりしないこと。提供の際は、未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付すること。現在、承認されている添付文書も提供すること。Efficacy 情報を提供する際は Safety 情報も併せて提供することが望ましいを情報提供時の必須要件とする。」とした。

Safety 情報では、「危険性 (リスク) の注意喚起に関しては、海外での措置情報、海外添付文書や国内添付文書の使用上の注意の改訂などを提供できる。一方、該当する適応外使用が、他の適応症、他の用法用量、他の population より安全であるとする、又は安全性が高いとする情報は、要望された場合に限り、提供できるものとし、その提供する情報のレベルは efficacy B の情報提供に準ずる。」とした。

#### E. 結論

製薬企業が行う医薬品適応外使用に係る学術情報提供のあり方と必要な規制方策について、骨子をまとめることができた。今後、本邦での適応外使用に関する情報提供の際の指針として、製薬企業にこの表を活用してもらおうと同時に、医療機関においてもこの表の内容を理解してもらおう必要がある。しかしながら、これはいつの時代でもベストのものとして固定されるべきではなく、医療環境、情報環境や国民ニーズ等の変化に応じ適宜見直し等を行い、常に患者・国民の利益に最も適した医薬品関連提供の道しるべとしていただくことを望む。

表4 Off-Label useに関する情報提供の整理（研究班案）

Off-Label useに関する情報を、製薬企業から医療機関に提供する際の指針を下記の表に整理した。

Off-Label の種類	提供 情報の 種類	Off-Label						
		1) 外国*で承認済 (1カ国でも)			2) 外国*で 治験中/治験未実施			3) 日本のみで販売 治験中/治験未実施
		①国内 自社品	②自社品 個人輸入	③他社品 個人輸入	①国内 自社品	②自社品 個人輸入	③他社品 個人輸入	①国内 自社品
Indication	Efficacy	B	B	C	C	C	C	C
	Safety	A	AまたはB	B	A	AまたはB	C	A
Dose	Efficacy	B	B	C	C	C	C	C
	Safety	A	AまたはB	B	A	AまたはB	C	A
Special Population	Efficacy	B	B	C	C	C	C	C
	Safety	A	AまたはB	B	A	AまたはB	C	A

（凡例）

Off-Label use とは、日本に存在する製品が承認取得している適応とは異なる適応で、その製品を用いることと定義する。

◇縦軸(Off-Labelの種類と提供情報の種類)

Off-Labelの種類

Indication; 効能効果について Off-Label である場合

Dose; 用法用量について Off-Label である場合(例、1回10mg1日2回→1回20mg1日1回、1日1回朝服用⇒1日1回就寝前服用)。

ただし、投与経路の変更(例、注射剤を外用剤として使用)の場合は、Off-License とする。

Special Population; 対象者について Off-Label である場合(対象者: 小児、高齢者、妊産婦、臓器障害患者などの場合)。

提供情報の種類: Efficacy, Safety

◇横軸 (Off-Label)

外国\*で承認済—国内自社品; 日本では承認を取得していない適応であるが、外国では1カ国は当該適応の承認取得をしている国がある。

適応外使用される製品は国内の自社品である場合

” — 自社品個人輸入/他社品個人輸入; 日本では承認を取得していない適応であるが、外国では1カ国は当該適応の承認取得をしている国があり、適応外使用される製品は自社品が個人輸入される場合/他社品が個人輸入される場合

外国\*で治験中/未実施—国内自社品; 日本を含め外国でも当該適応の承認取得している国はないが、外国で治験を実施中、又は未実施であり、

適応外使用される製品は国内の自社品である場合

” — 自社品個人輸入/他社品個人輸入; 日本を含め外国でも当該適応の承認取得している国はないが、外国で治験を実施中、又は未実施であり、適応外使用される製品は自社品が個人輸入される場合/他社品が個人輸入される場合

日本でのみ販売—治験中/治験未実施 ; 当該医薬品は日本でのみ販売されている。また、当該適応について日本で治験中、又は未実施であり、

適応外使用される製品は国内の自社品である場合

\*外国とは、日本と同等の水準にあると認められる承認の制度または、これに相当する制度を有している国(たとえば、米国)をいう。

望まれる企業からの情報提供について、下記のように整理した。

・ 情報提供の可否の基準

A ; 必要に応じて非プロモーションとして積極的に情報提供できる。

B ; 医療機関からの要望があり、かつ実際に適応外使用の対象となる患者が存在していれば情報提供できる。

C ; 原則提供できない。ただし、医療機関からの要望があった場合に実際に適応外使用の対象となる患者が存在し、生命が脅かされる疾患、QOLが著しく低下する疾患、他の治療法がない場合は提供できる。

・ 提供する情報のレベル

## 1. Efficacy 情報、

### ・Bについては、

外国での承認に使用した臨床データ（臨床論文）、ガイドライン、コンペンディウムなどが考えられる。なお、承認に使用しなかった臨床論文であっても peer-reviewed journal に掲載の randomized controlled trial (RCT) 論文は提供できる。

### ・Cについては、

情報提供する場合は、peer-reviewed journal に掲載された複数の論文を提供することが望ましいと考えられる。学会発表のみの場合は、原則として情報提供しないことが望ましい。

なお、情報提供は論文、ガイドライン、コンペンディウムの情報は加工せず、原文とする。要約したり、アンダーラインやマーカーなどで強調したりしないこと。提供の際は、未承認であることを記した目立つラベルをはがれないように貼付すること。現在、承認されている添付文書も提供すること。Efficacy 情報を提供する際は Safety 情報も併せて提供することが望ましい。

## 2. Safety 情報

### ・A、Bについては、

危険性（リスク）の注意喚起に関しては、海外での措置情報、海外添付文書や国内添付文書の使用上の注意の改訂などを提供できる。一方、該当する適応外使用が、他の適応症、他の用法用量、他の population、他社製品（または他社製品同士の比較で）より安全であるとする、又は安全性が高いとする情報は、要望された場合に限り、提供できるものとし、その提供する情報のレベルは Efficacy B の情報提供に準ずる。

### ・Cについては、

提供する情報のレベルは Efficacy C の情報提供に準ずる。

