

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  
H21-特別-指定-016

**医薬品適正使用のための学術情報提供に係る  
規制方策に関する研究**

**平成22(2010)年3月  
総括報告書**

## < 背景 >

- 製薬企業による医薬品の適正使用のための情報提供(薬事法義務)
- 医薬品情報提供と宣伝活動との違いが不明瞭
- 医師等が自らの判断により行う適応外使用は薬事法の規制外
- 医師等は自ら収集した情報に基づき使用
- 製薬企業による適応外使用の情報の不適切な提供(C型肝炎拡大等)

## < 目的 >

- 製薬企業による適応外使用に関する学術情報の適切な提供のあり方について検討

## < 方法 >

- 適応外使用の実態調査(医師、薬剤師、製薬企業)
- 国外における製薬企業による適応外使用情報提供に関する規制等に関する調査

# 研究組織

研究代表者	望月 眞弓 (慶應大・薬・教授)
研究分担者	橋口 正行 (慶應大・薬・准教授)
研究協力者	久保田 潔 (東大院・医・特任教授)
	黒川 達夫 (千葉大・院・客員教授)
	小林 史明 ( (社)日医・治験促進セ・部長)
調査協力	日本病院薬剤師会、日本薬剤師会、 日本製薬工業協会
調査実施	寺尾和子 (メディカルパースペクティブス(株))

# 実態調査

## ❖ 調査対象者・施設と調査実施期間

- ✓ 薬剤部・医師：平成22年1月25日～2月15日
- ✓ 診療所、クリニック医師（開業医）ならびに勤務医：平成22年3月3日～3月9日（Web調査）
- ✓ 日本薬剤師会所属の都道府県薬事情報センター：平成22年2月22日～3月5日
- ✓ 日本製薬工業協会加盟の製薬企業「くすり相談」部門（情報提供部門）：平成22年2月8日～2月26日

## ❖ 薬剤部に対する調査

日本病院薬剤師会会員施設より抽出した計1000施設中476施設からアンケートが回収された(回収率47.6%)。

回答病院規模別内訳

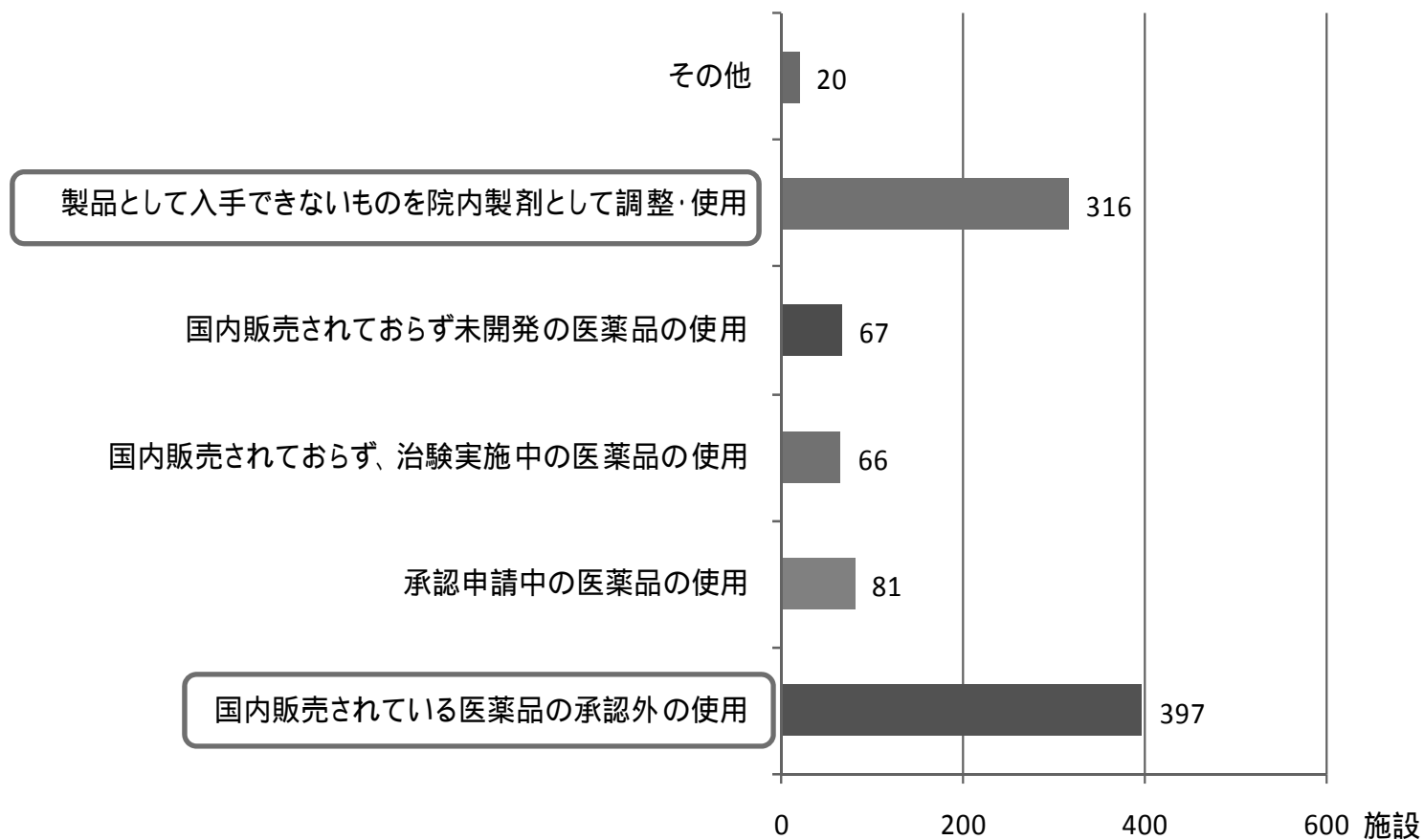
大学病院	300床以上	300床未満	専門病院	その他	無回答
68	279	9	86	28	6

## ❖ 医師に対する調査

アンケート用紙を配布した1000施設中440施設に勤務している医師2731人からアンケートの回答が得られた(回収率27.3%)。(1施設10人の医師に配布)

# 医薬品の『適応外使用』に関する内容別分類(薬剤部N=476)

(複数回答あり)

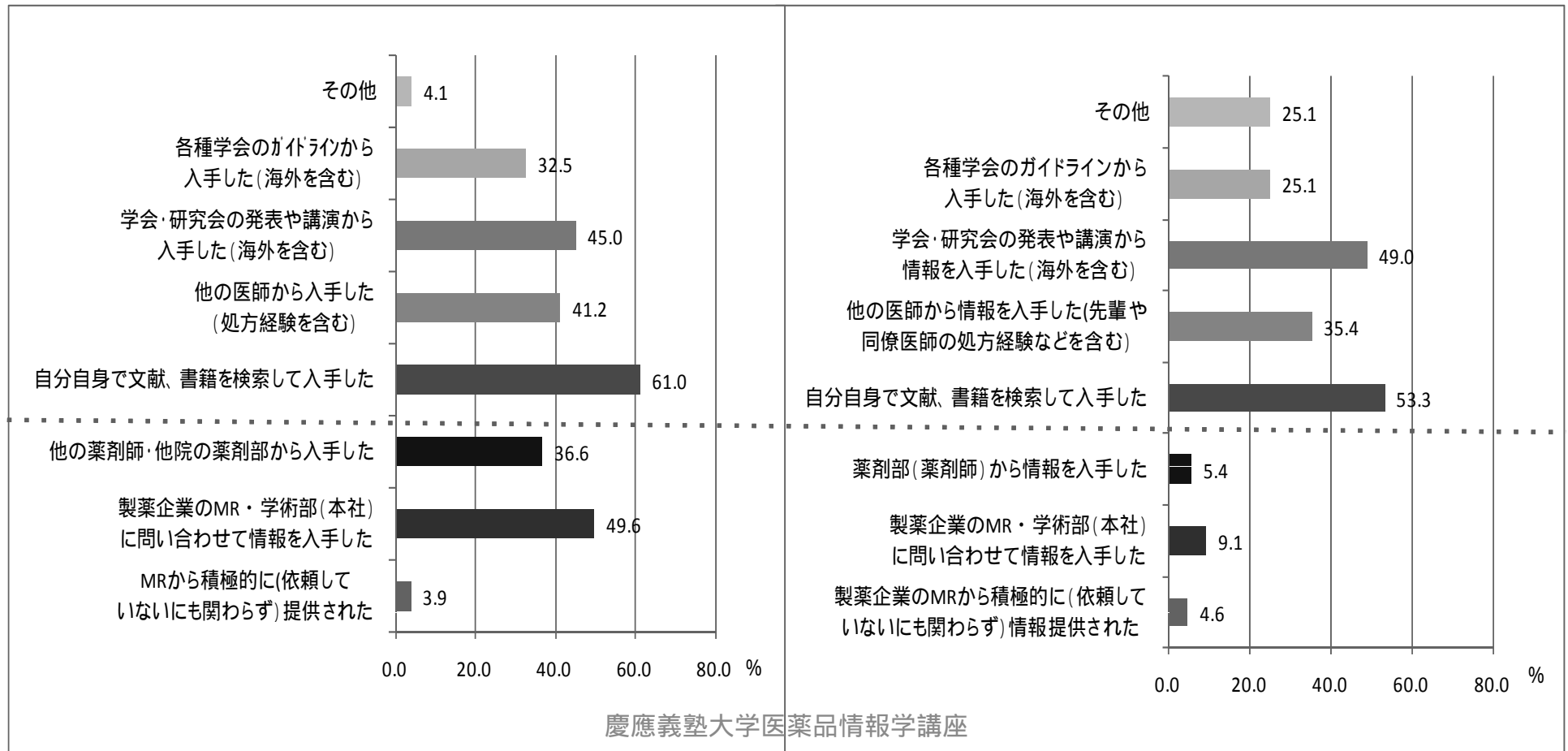


# 医薬品の『適応外使用』に関する情報(エビデンス)の入手方法

(複数回答あり)

病院薬剤部 N=476

病院医師 N=2731

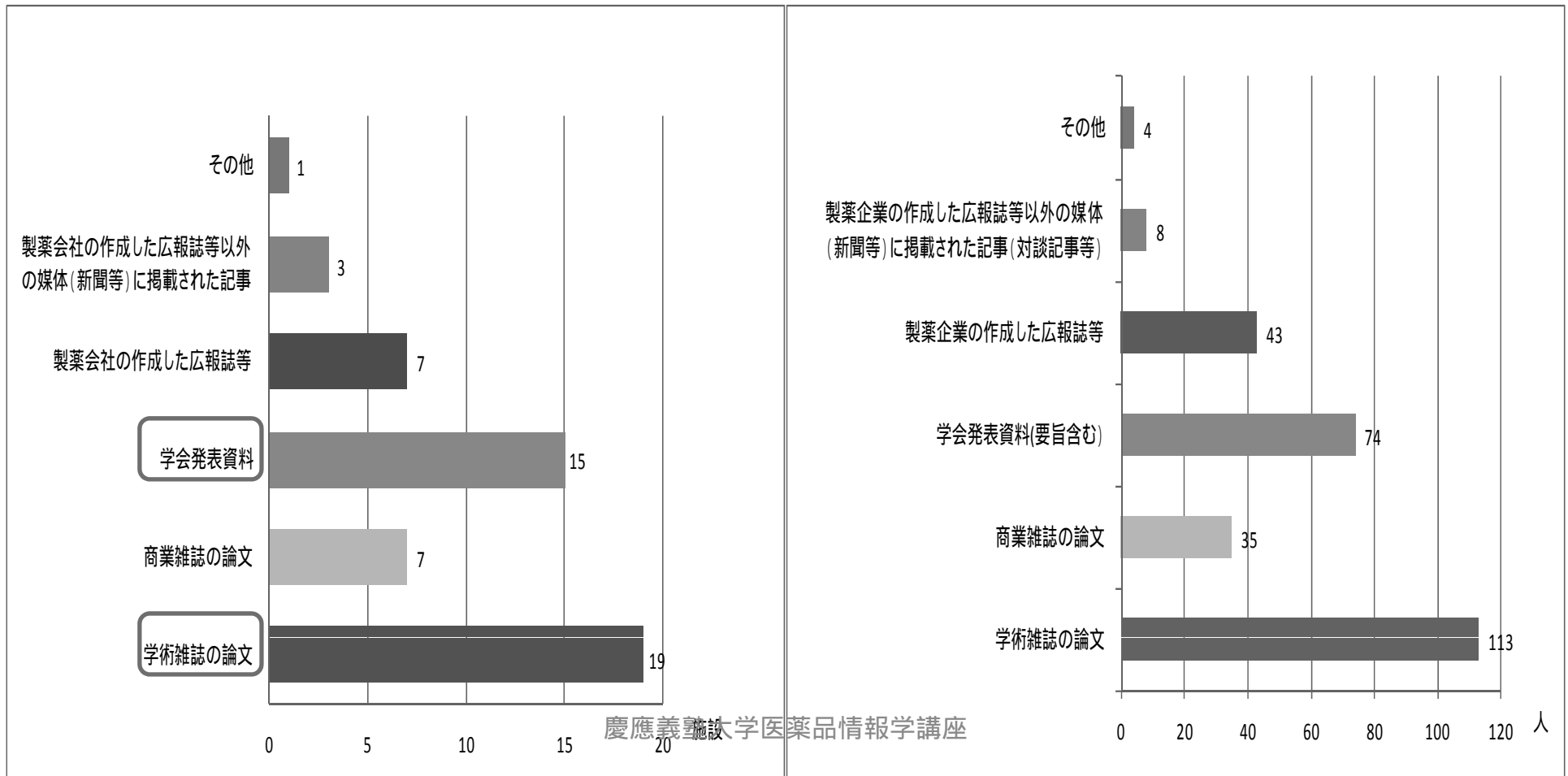


# 製薬企業のMRから積極的に情報提供された資料の媒体(種類)

(複数回答あり)

## 薬剤部34施設/全476施設

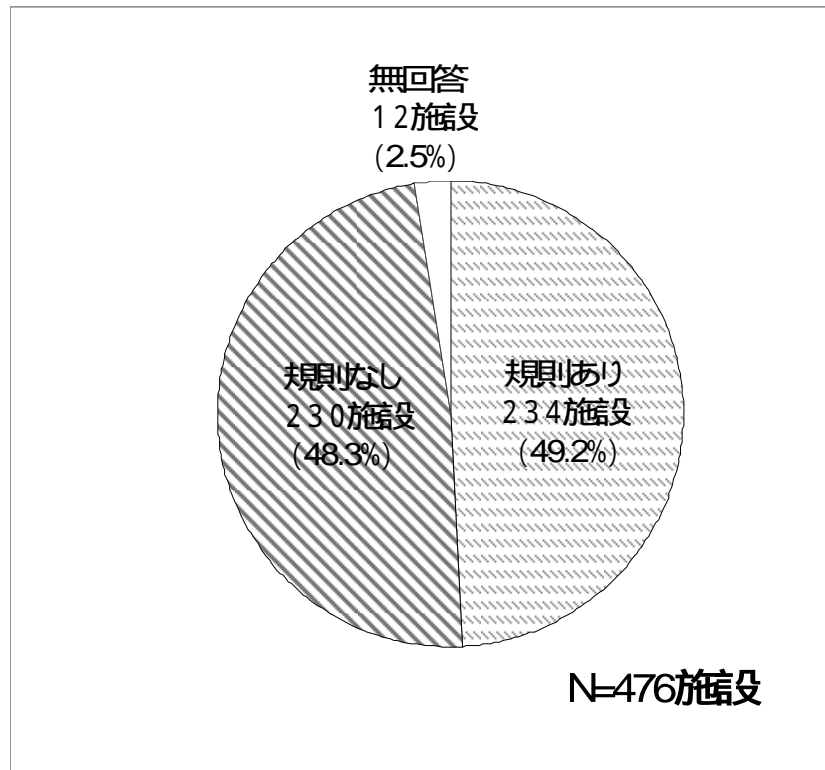
## 医師135人/全2731人



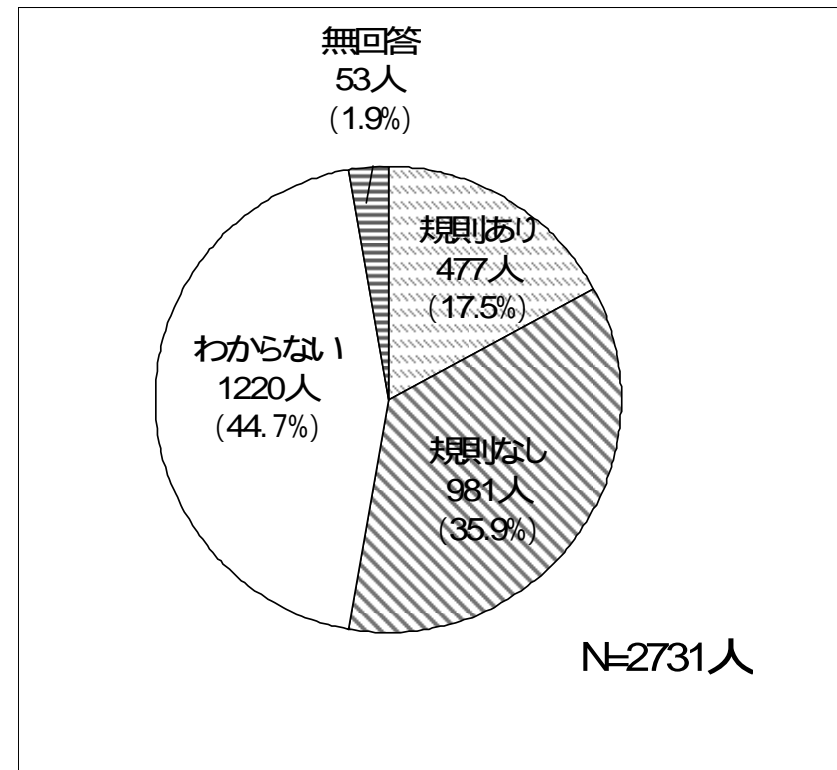


# 病院内の『適応外使用』に関する規則の有無

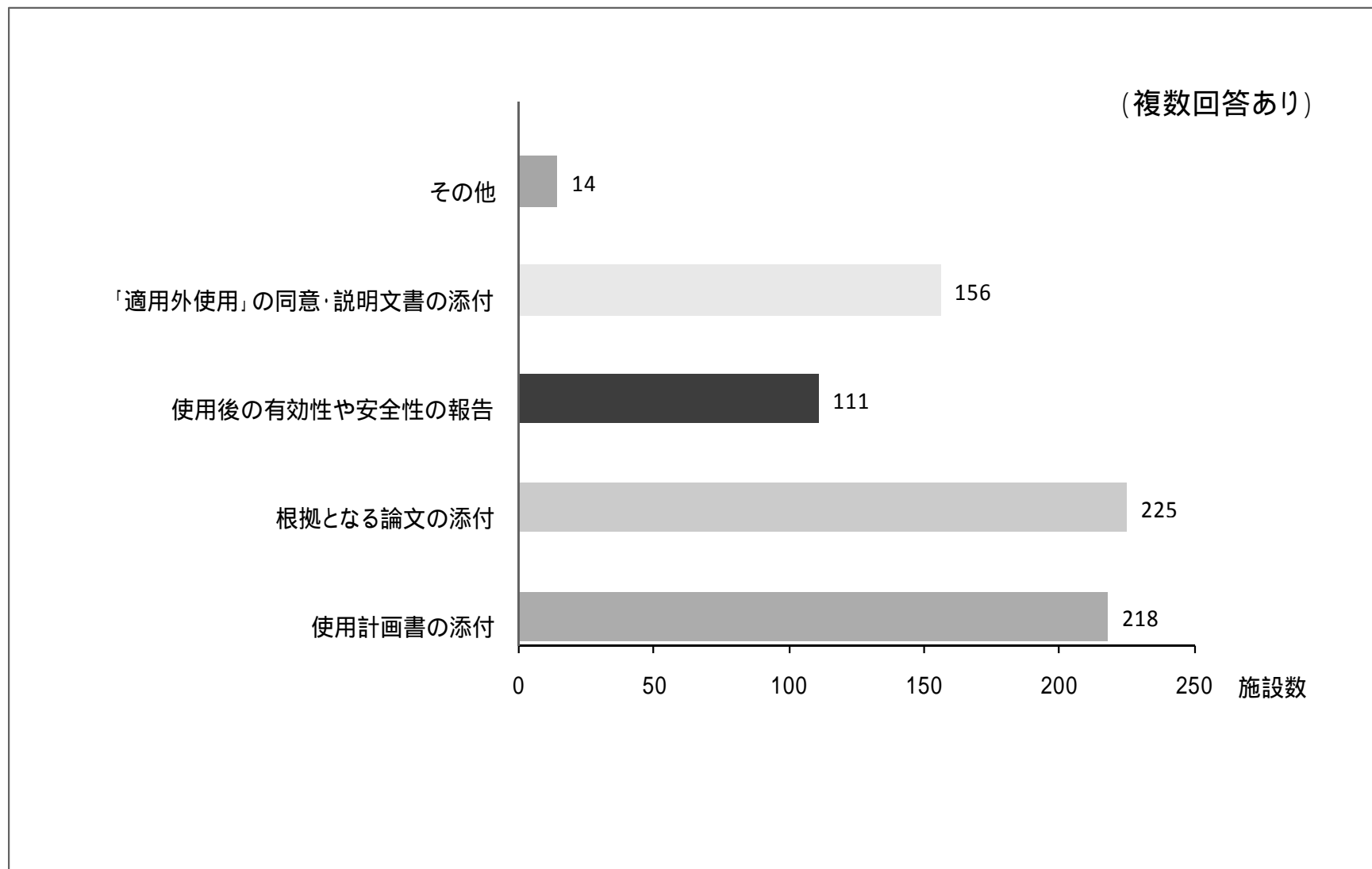
## 病院薬剤部



## 病院医師



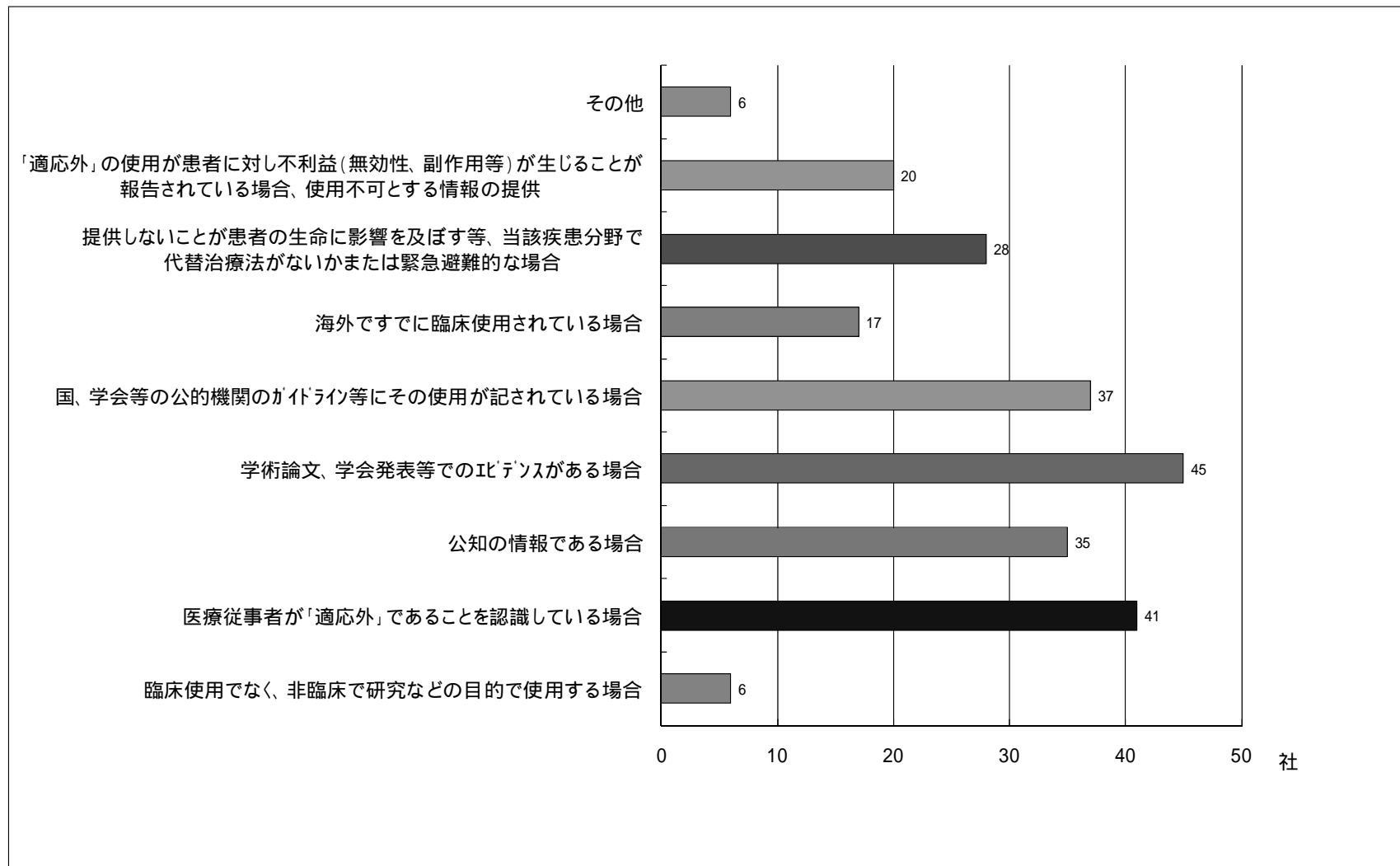
# 病院内の委員会などに申請する際に必要な条件 (薬剤部N=476)



## ❖ 製薬企業に対する調査

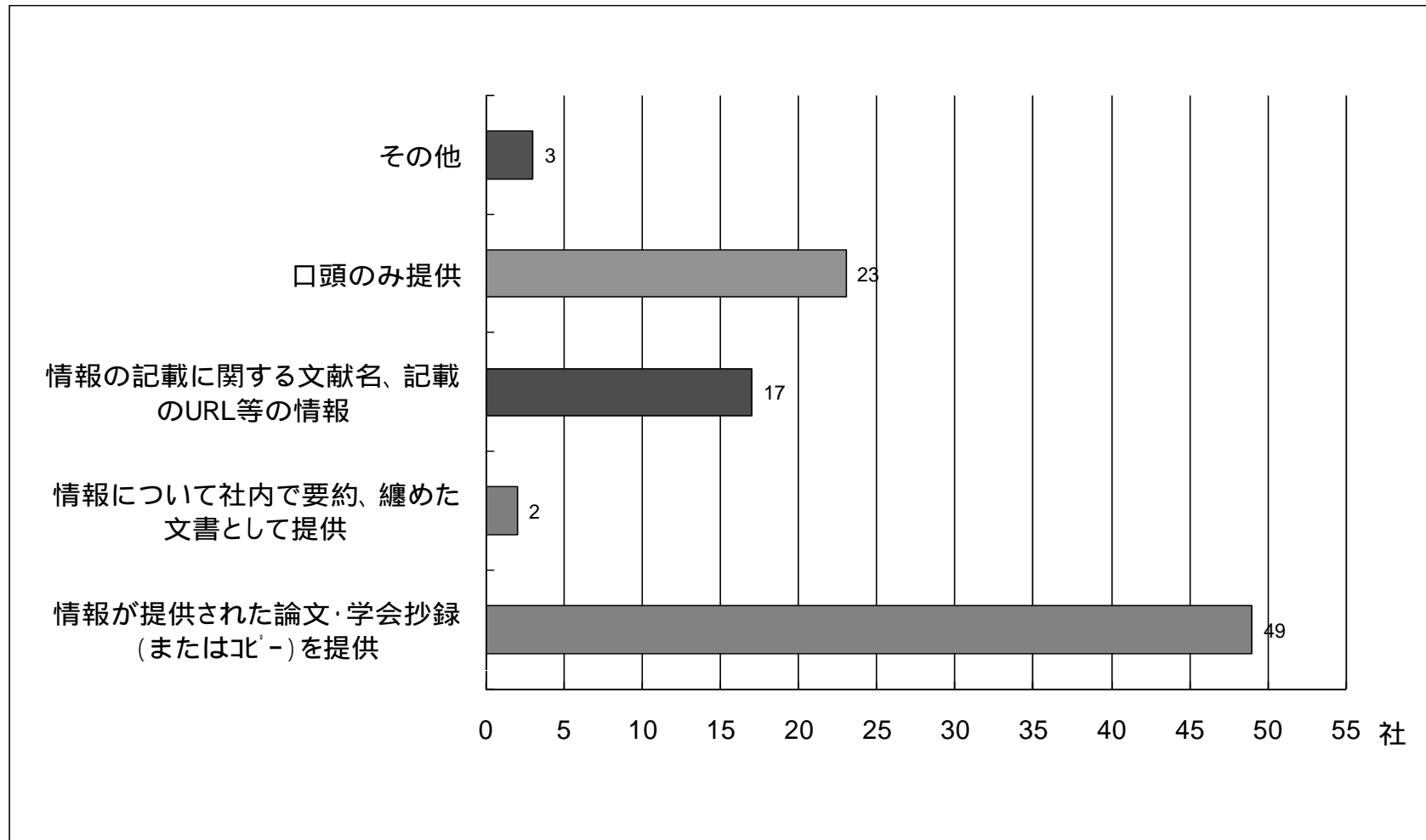
日本製薬工業協会に加盟の企業69社の対応窓口である「くすり相談」部門(情報提供部門)にアンケートを発送。アンケートの回答は56社から得られた(回収率82.4%)。

# 非プロモーションとしての提供に際し貴部門における医薬品の『適応外使用』に関する情報を提供する場合の判断基準



(複数回答あり)

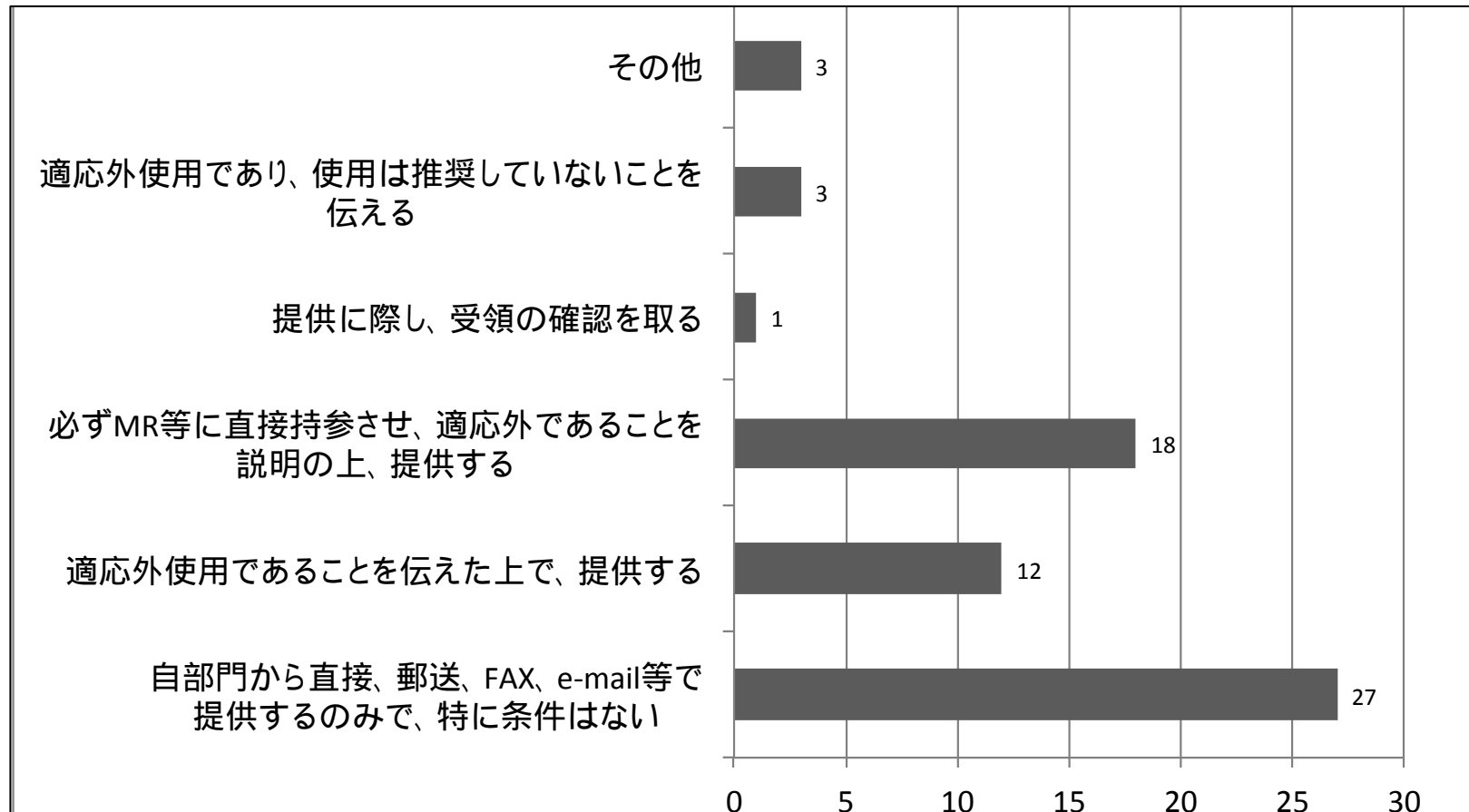
# 医薬品の『適応外使用』に関する情報 (エビデンス)を提供する場合の媒体(種類)



(複数回答あり)

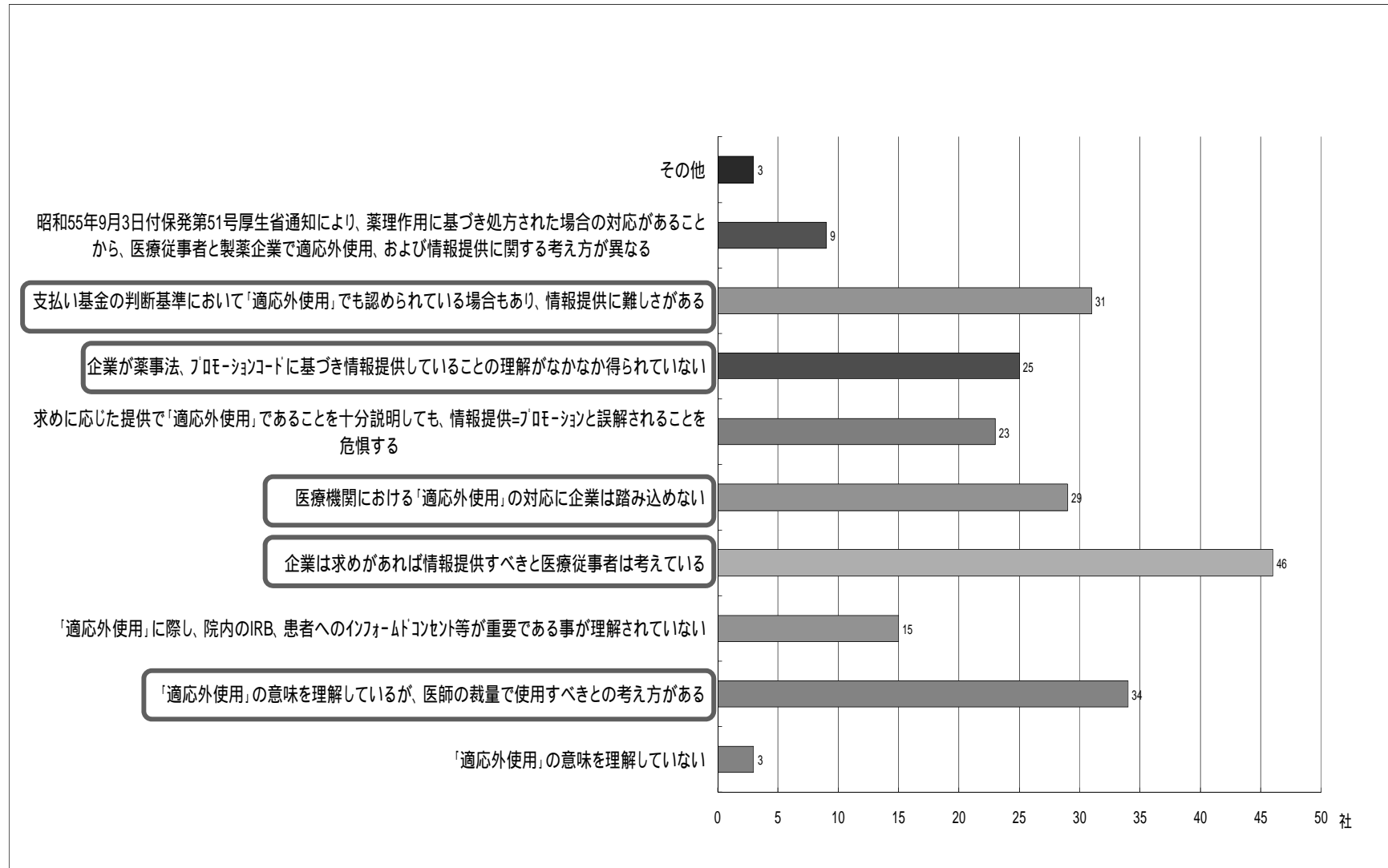
# 医薬品の『適応外使用』に関する情報 (エビデンス)を提供する場合の条件

(複数回答あり)

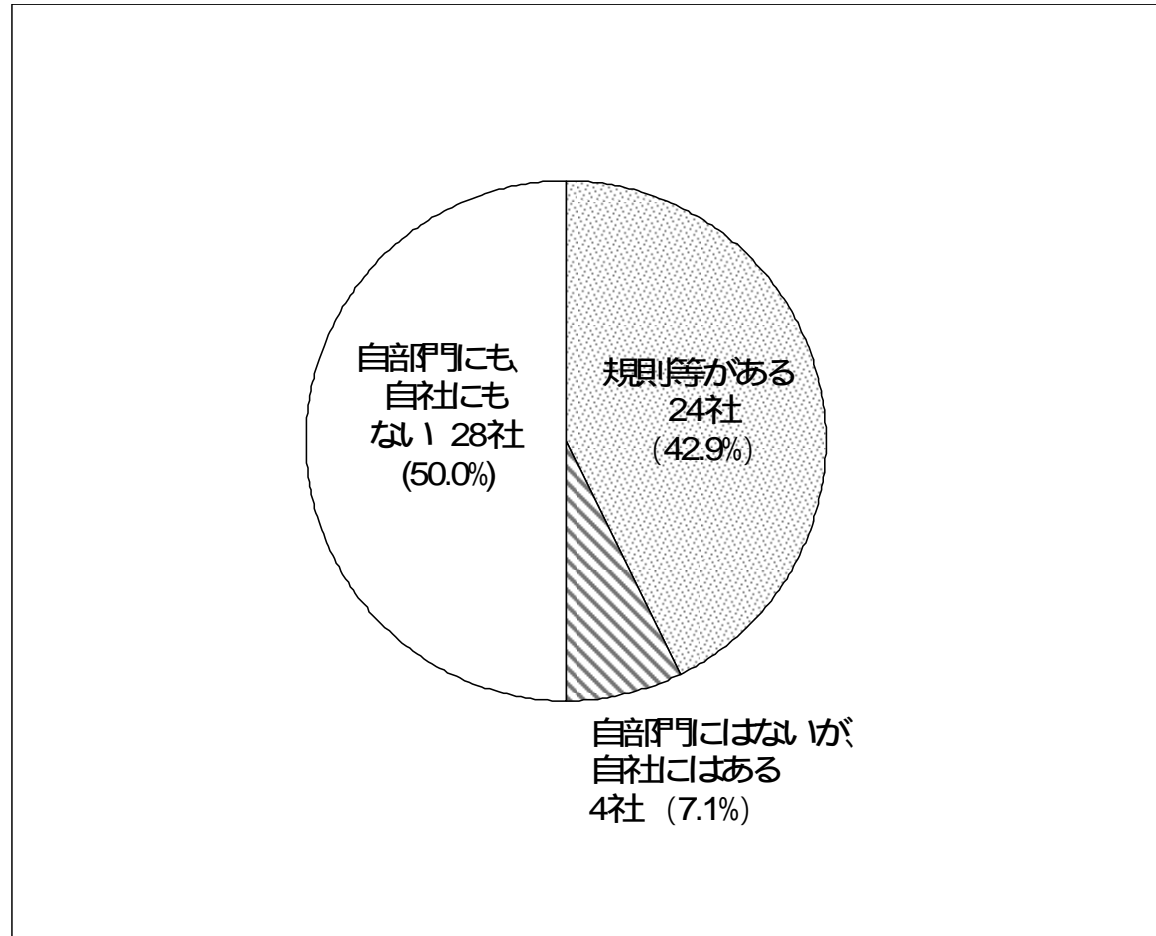


社

# 医療従事者からの問合せを受ける中で、 『適応外使用』情報提供について感想

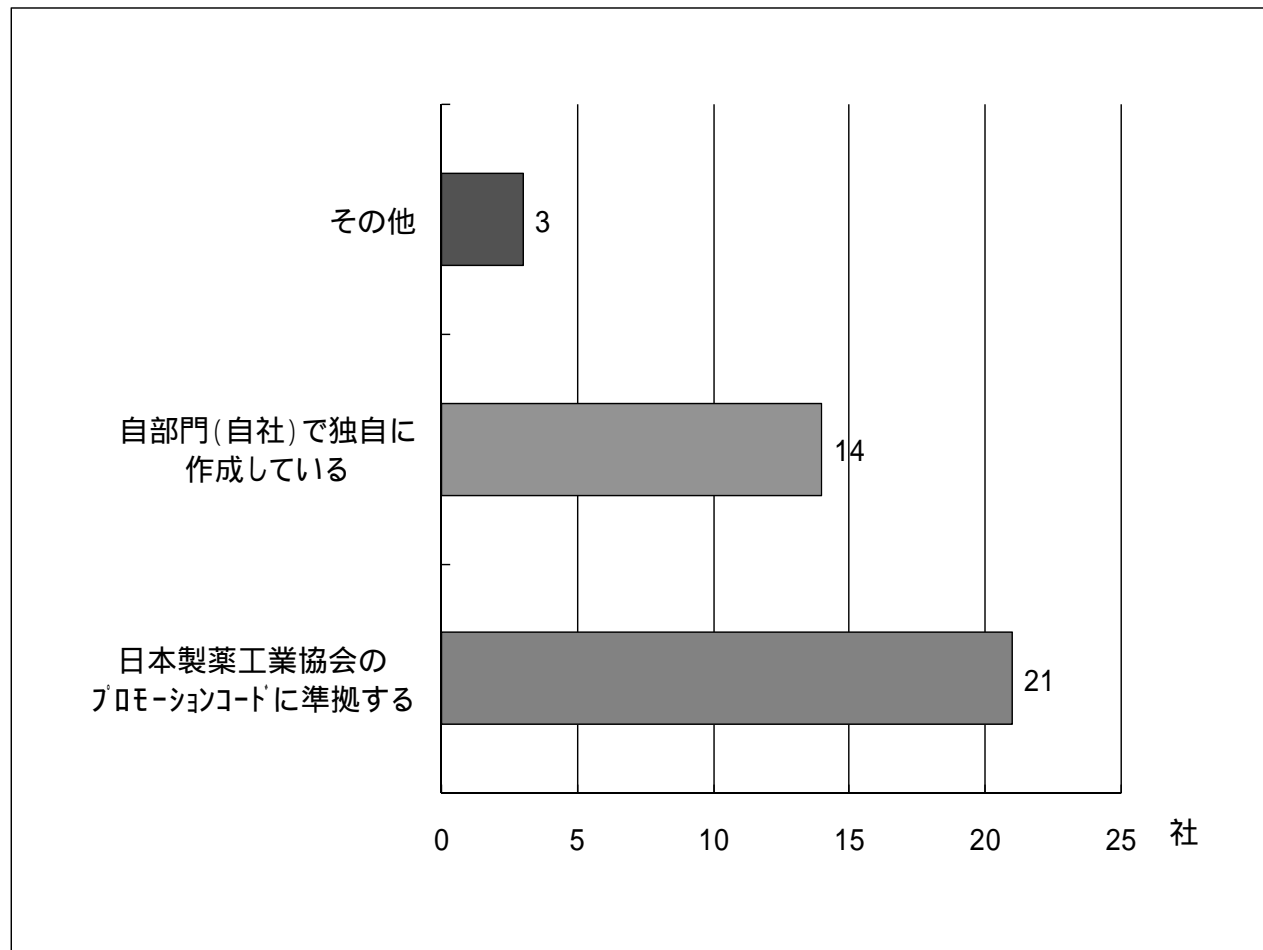


# 医療従事者(医師または薬剤師)に医薬品の『適応外使用』情報を提供する際の、規則、ガイドライン、または手順書の有無





「あり」、「自部門にはないが、自社にはある」と回答した28社について、どのような規則、ガイドライン、または手順書を有するか



(複数回答あり)

# Off-label Useに関するFDAの見解

## ❖ 既承認医薬品についての下記の使用

- ✓ Indication: 「適応症(効能・効果)」欄に記載されていない疾患・症状に対して使用
- ✓ Dose: 「用法・用量」欄に記載されている用法・用量を逸脱して使用
- ✓ Age: 表示ラベルに記載されている年齢以外の患者に対して使用
- ✓ Compounded preparations: 薬局製剤・院内製剤

- ❖ 製薬企業がoff-label useについて販売促進するのは違法であり、FDAや法による厳格な規制があるが、医師の医療行為についてはFDA審査の対象外であり、医師が医学的に適切であると考え、患者の同意が得られた場合は、基本的にいかなる目的用途にも処方可能である。

# Off-label useに関する問題点

安全性に関するデータが不十分

有効性の裏づけデータが不十分

保険償還がなされない可能性(米国では  
CMS\*が審査)

\*CMS: Centers for Medicare and Medicaid Services

# off-label useに関する情報の配布

(FDA 近代化法 Section 401, 2006年9月30日までの期限付き)

製薬企業が添付文書に記載されていない、未承認の症状・疾病に関する学術情報を医療専門家に配布することは、下記の条件を遵守すれば認められる。

配布する前に、当該文献をFDAに提出して承認を得ること

将来の一定期間内にその適応について、追加申請書 (supplement IND) をFDAに提出すること

(その適応に関する安全性と有効性を証明するデータを含むこと)

# Off-label useの情報提供(別刷、資料等)に関するFDAの最新ガイダンス(2009.1.final version)

- 適切な医学ジャーナルからの記事であること(独立した専門家による原稿審査、および著者の利害関係の公開がなされており、製薬企業の意向で作成されたものでないこと)
- 学術的に健全で、十分に管理された研究について記述されていること
- 論文は間違いや誤解を招くようなものではなく、また、著者もしくはジャーナル側が撤回したものや、FDAが過去に誤りを指摘したものでないこと
- 国民の健康に著しいリスクをもたらすようなものでないこと
- 論文は要約されたり、アンダーラインやマーカーなどで強調されたものでないこと
- 使用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し、その使用における安全性に関する情報を提供し、著者の利害関係について公開すること
- 現在承認されている添付文書を同封すること
- この資料を販促資材と一緒に配布しないこと

(Good Reprints Practices)

# メディケアでカバーする条件と審査プロセス (Medicare national coverage process)

- FDAによって承認された適応症 / 処方
- CMSが”reasonable and necessary” (合理的かつ必要)と判断したoff-label use
  - 認定された1つ以上のコンペンディウムに記載されているoff-label use
  - 認定された “peer-reviewed” ジャーナルに記載されているoff-label use

AHFS-DI  
National Comprehensive Cancer Network  
(NCCN) Drugs and Biologics Compendium  
DRUGDEX  
Clinical Pharmacology

CMS:メディケア・メディケイド・サービスセンター

## 認定されたpeer-reviewed journal

	医学ジャーナル名	1993	2003	2006	2009
1	American Journal of Medicine				
2	Annals of Internal Medicine				
3	Annals of Oncology				
4	Annals of Surgical Oncology				
5	Biology of Blood and Marrow Transplantation				
6	Blood				
7	Bone Marrow Transplantation				
8	British Journal of Cancer				
9	British Journal of Hematology				
10	British Medical Journal				
11	Cancer				
12	Clinical Cancer Research				
13	Drugs				
14	European Journal of Cancer				
15	Gynecologic Oncology				
16	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics				
17	Journal of the American Medical Association				
18	Journal of Clinical Oncology				
19	Journal of the National Cancer Institute				
20	Journal of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)				
21	Journal of Urology				
22	Lancet				
23	Lancet Oncology				
24	Leukemia				
25	New England Journal of Medicine				
26	Radiation Oncology				

## 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
		国内 自社品	自社品 個人輸入	他社品 個人輸入	国内 自社品	自社品 個人輸入	他社品 個人輸入	国内 自社品
・ Indication ・ Dose ・ Special Population	有効性	B	B	C	C	C	C	C
	安全性	A	A or B	B	A	A or B	C	A

### 情報提供の基準

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. 有効性情報

・B: 外国で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、承認に使用しなかった論文でも peer-reviewed journal に掲載の randomized controlled trial(RCT)論文は可。

・C: peer-reviewed journal 掲載の複数の論文の提供が望ましい。学会発表のみの場合は、原則として情報提供しない。なお、情報提供は加工せず、原文で。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。現在、承認されている添付文書も提供。有効性情報を提供する際は安全性情報も併せて提供することが望ましい。

#### 2. 安全性情報

・A/B: 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積極的に提供できる。一方、該当する適応外使用が、従来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有効性情報Bに準ずる。

・C: 提供する情報のレベルは有効性情報Cに準ずる。



- 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
- 外国\*で承認済 - 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
- 外国\*で治験中/未実施 - 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。