

抗がん剤の併用療法に 適応拡大策

第 127 回

ドラッグラグなどの理由で、欧米では使用できる有効な抗がん剤が、わが国では薬事法（現 医薬品医療機器等法）上の承認がないために使用できない。このようながん治療の状況を解決するため、厚生労働省は、従来の医薬品の承認審査の枠組みを変える新たな方策を 2004 年に打ち出した。

■ 医薬品の個人輸入は薬事法で厳しい規制

医薬品は個々の製品のみならず、個々の適応についても薬事法上の承認がなければ、わが国における製造販売も輸入販売も禁じられている。さらに、医療保険における償還も原則としては薬事法上の承認と連動しているため、たとえ外国においてある疾患に有効な医薬品が存在したとしても、当該疾患に対するわが国における薬事法上の承認がなければ、わが国への輸入は禁止されている。

唯一の例外は、患者個人が外国から個人的に輸入する場合か、医師個人が外国から個人的に輸入する場合だけが認められている。医師が個人輸入した医薬品を治療に用いることは薬事法上の問題がないが、医療保険上は医薬品代を含めてすべての医療費が患者の自己負担となる。

また、患者が外国から医薬品を輸入するには、複雑な手続きが必要で、輸入数量などにも薬事法上厳しい制限がある。そのため、わが国のがん患者には外国に有効性の高い医薬品がありながら、がん治療として使うことができない。

■ 医学薬学上公知であることから承認申請を認める

欧米における医療の進歩が、わが国への導入が大幅に遅れるのは、国民にとっては不利益となる。医療の場や国会の場などでは繰り返し、患者の立場にたって承認審査体制を改善するよう審査当局に要請がなされていた。

同様な状況は、小児用薬などを含む一般的な医薬品についてもたびたび指摘されていた。このような医療上の問題が起きるのは、①新規性の高い医薬品や医療機器の承認申請において、わが国独特の治験データなどの申請データが求められるために開発・申請が大幅に遅れる場合、②用法や用量、効能や効果などは新しいが、医薬品自身は新しいがないため、企業が効能追加申請などをあえて行うインセンティブが働かない場合、③院内製剤などで広く使われているが、承認申請したとしても高い薬価などが見込まれないため、企業にデータをそろえて承認申請しようというインセンティブが働かない場合—などが考えられる。

これを改善するため、厚生省は 1999 年にいわゆる「二課長通知」¹⁾を発出し、公表文献や欧米審査当局に提出した資料、審査当局の審査結果などの既存の資料だけで承認申請する路を開いていた（薬事温故知新 17 参照）。また、小児用薬の開発については、2000 年に、小児用薬を開発する場合には再審査期間を延長して、開発を支援する方針を示していた（薬事温故知新 45 参照）。

■ 追加の試験なく併用療法のための効能追加が可能に

抗がん剤については、欧米で開発された抗がん剤が日本では未承認である場合と、抗がん剤としては既承認ではあるが、効能として承認されているがんの種類が異なる場合、併用療法が承認されていない場合、併用薬剤が承認されていない場合など、いろいろなケースが考えられる。

抗がん剤は一般的に薬理作用が強く、また、副作用も強い。がんの治療においては作用メカニズムが異なる複数の薬剤を併用したり、投与スケジュールを工夫したりすることが一般的に行われている。このような新しい併用療

法の研究が日進月歩で進められているが、その進歩にわが国の承認審査システムが追いついていないのが現状といえる。そこで医療の現場と承認審査の乖離をできるだけ近づけるため、厚生労働省は、従来の申請主義の承認審査の発想を転換して、むしろ医療の場の専門家を中心とした、患者の立場に立った現場主義の発想でその突破口を開いた。

2004年1月、厚生労働省は「抗がん剤併用療法に関する検討会」(会長・黒川清;日本学術会議会長)を設け、既存の文献や使用経験などにに基づき、追加的な臨床試験などを行わなくても併用療法のための効能追加等が可能な抗がん剤の抽出作業を進めた。

検討班がまとめたものについては、厚生労働省が順次、効能追加候補を薬事食品審議会の新薬第二部会において審議を行い、承認申請が可能であるとの結論を得たものについては、関係企業が効能追加などの申請を行うこととなる。すでに新薬第二部会で事前評価が終了していることから、申請があれば厚生労働省は迅速審査の枠組みで審査を終了することとなる。対象となった抗がん剤は、実態としては医療上の必要性から承認された効能は無いが適応外使用されていたものであり、それらに対しては、医療保険からの償還も実態的には行われている。

■ 適応外使用のため安全性使用へ強い注意喚起

しかし、安全対策上はいくつかの問題が提起されている。抗がん剤は、もともと救済制度の対象外で問題は無いが、その他の医薬品では、承認された適応外に使用されて起きた副作用などは薬事法上不適正使用となり、その副作用による健康被害は、副作用被害救済の対象外となる。厚生労働省が設けた研究班が認めた適応外使用とはいえ、使用に当たっては細心の注意が必要であると同時に、がん治療に精通した医師や医療機関においてのみ使用する慎重さが求められる。そのため、このような新たな措置を講じるに当たっては、厚生労働省は安全性を確保するため、がん治療の専門団体に対して「抗がん剤併用療法等に係る適正使用の推進について」通知²⁾し、注意喚起を図っている。

通知では、まず、使用できる医療機関として、国立・公立がんセンター、特定機能病院、地域がん拠点病院など緊急時に適正な措置が可能であって、がん化学療法に知識・経験を有する医師が在籍する医療機関で使用されるべきと

している。医療機関においては、重篤な副作用に気づいた場合には、遅滞なく関係企業または厚生労働省の安全対策課に報告すべきであるとしている。また、抗がん剤併用療法を実施した医療機関においては、その症例の全数把握に努めるべきであるとしている。

さらに、抗がん剤併用療法などの実施者においては、抗がん剤併用療法などに係る抗がん剤の使用上の注意などを熟知し、治療内容や抗がん剤の使用に伴い発生しうる副作用などに関する患者への事前説明と同意の取得に努めるべきであるとしている。

また、抗がん剤の併用療法は、毒性が強い抗がん剤の組合せで行われるので、副作用による死亡などの発生を完全に防ぐことは困難である。そのため、有効性や安全性に係る一定の根拠情報があっても、単に外国の用法・用量に従うのではなく、個別の患者の状況にあわせた使用量の調整などを行った上で適切に使用する必要があるとしている。そして、関係学会では、適正使用の確保のため、当該併用療法などを行う医師などに対する専門的な知識・技能を修得する講習会などの機会の提供を行うよう要請している。

1990年代から2000年代にかけて、ドラッグラグが大きな問題となり、その改善を図るための承認審査体制の強化などが図られた。ドラッグラグが特に問題視されたのががん領域の医薬品と小児薬関係である。

これらの問題解決の方策の一つとして、二課長通知が出されたが、承認申請を行う製薬企業より審査を行う審査センターの現場が、既存の文献や欧米の承認実績だけで承認する、責任を取ることに躊躇し、せっかくの通知の趣旨が活かされなかった。そのため、審査センターではなく、厚生労働省が設けた検討会がいわば承認の責任を取る形で、二課長通知の趣旨がようやく活かされるようになった。

文 献

- 1) 厚生省、適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて、平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号。
- 2) 厚生労働省、抗がん剤併用療法等に係る適正使用の推進について(薬事法)、平成16年6月2日、医政発第0602004号、薬食発第0602004号。

(土井 脩: 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

※著者の土井脩は、2019年12月29日に他界いたしました。この原稿は生前に書き置いたものです。本シリーズは、残されている原稿を継続して掲載します。