

「いわゆる混合診療」と未承認薬問題

座談会

Round table discussion

混合診療問題・未承認薬問題が
治験制度にもたらすインパクト

関野秀人（厚生労働省医薬食品局審査管理課）

（以下，発言順）上田慶二（医薬品医療機器総合機構） 栗原雅直（財務省診療所）
 清水直容（帝京大学医学部） 光石忠敬（光石法律特許事務所）
 景山 茂（東京慈恵会医科大学）

（2005年1月31日（月） 於：臨床評価刊行会）

What is the future of unauthorized drug use in Japan?
Reform of the insurance system and clinical trials

Hidehito Sekino (Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau,
 Ministry of Health, Labour and Welfare)

Keiji Ueda (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) Masanao Kurihara (Medical Office, Ministry of Finance)
 Naokata Shimizu (University of Teikyo School of Medicine) Tadahiro Mitsuishi (Mitsuishi Law & Patent Office)
 Shigeru Kageyama (Jikei University School of Medicine)

Abstract

The Japanese Health Insurance System is basically granted by public funds, in range of use of drugs or methods authorized by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW). In some exceptional cases, including clinical trials for new drug application (NDA), public funds may be partially reimbursed. This system is somewhat problematic, because if a doctor uses an unauthorized drug or method together with the authorized ones (these include drugs or methods authorized in Europe and the United States but not in Japan), the total expenditure for medical care will not be reimbursed, no matter how small the unauthorized drug or method cost.

There is presently no system of submitting research on the use of investigational new drugs (IND), including privately imported unauthorized drugs, except the IND trials for new drug applications (NDA). The MHLW is now trying to find ways to reform the system of NDA trials in order to give patients more chances to participate in these trials. However, there seems to be several obstacles, such as funding, staffing, and quality control, preventing the maintenance of the level of NDA trials for the whole cases of therapeutic uses of unauthorized drugs.

This article documents the discussion between the MHLW staff involved in the reform program and the *Rinsho Hyoka* (Clinical Evaluation) Editorial Board.

Key words

health insurance system, therapeutic use, investigational new drugs (IND) clinical trial for new drug application (NDA)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2005 ; 32 : 149 - 212.

1. はじめに：日本の診療現場と北米の保険制度

上田 本日は、厚生労働省審査管理課課長補佐の関野秀人先生に、お忙しい中お出かけ頂きまして、「いわゆる混合診療」問題について、昨年末に厚生労働省と規制改革会議との合意事項ということで発表されました件、それから引き続き検討会が立ち上がり、決定されました未承認薬の問題についてお話いただけたらということで、このような企画をさせていただきました。現在検討中の問題についてお話頂くことになっています。いろいろと難しい面も含んでいることと思いますが、ご配慮をいただきましたこと、大変にありがとうございます。特に、今回の基本合意の内容は治験の制度にも少なからず関係しているようですので、私などはGCPの改正などにも関わってきました立場から、ぜひとも勉強させて頂きたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いたします。混合診療や未承認薬の問題は、私どもが編集部で座談会などをやっていますが、時折話に出てきて、編集委員のほうでも、ぜひお話を聞きしておきたい、ということで先生方にもお出かけ頂きました。

栗原 混合診療といっても、未承認の薬剤を個人輸入などで使う場合と、適応外使用というようなことがありますね。未承認薬の個人輸入というのは私は経験がないのでどうなっているのかよくわかりませんが、適応外使用というのは、ほとんど日常的に行われているといってもいいくらいだと思います。要するに、添付文書で書いてある適応とは異なる症状に対して処方すると、保険請求の際に査定で削られてしまって、医事課のほうからこれは削られました、ということと言われるわけですね。それで、医者は削られそうだと思うときには、例えば、単なるうつ病でも、躁うつ病と診断名を変えて保険の請求をするわけです。こ

れがいわゆる「保険病名」ですね。ですから、分裂病で効いたということを研究会では発表しておいて、保険の請求のときは別の診断名が書いてある、というようなことがほとんど常態化しているわけです。そういうのをやっていると、あまりにも適応外で処方し続けなければならないようなことがあると、患者に説明しきれなくなる。それで、企業に対して、どうにかして適応を取るようなことをやってくれと、研究会を無理やり発足させたりしたこともあります。そういう研究会は5、6年続けてやっと形になったところで、また何かの都合でストップする、といったようなことにもなるわけですね。中には、そうした研究会を続けていて、いわゆる「二課長通知」で承認がとれたケースもありました*1。しかし、我々のやった研究会のデータというのは承認申請にはあまり使われなかったようですね。

清水 アメリカの医療保険は民間の保険の他に、公的保険制度があって、低所得者を中心としたメディケイド、高齢者を中心としたメディケアというのがありますね。そういったところでは混合診療ということがどんな位置づけになっているのだろうかと思います。メディケイド、メディケアは、私の知っている頃には確か約2,000万人くらいでしたが、最近のデータでは、それぞれ約3,300万人、3,800万人（それぞれ人口の約14%ほど）が加入しているということのようですね。こうした公的保険制度ではFDAの承認していない薬剤というのはどの程度使えるのだろうか、と思いますが、アメリカの民間保険では一定のエビデンスがあればFDAで承認していない薬でも使えるということのようですね。

光石 保険のレセプトの書き方がおそらく諸外国はもう少し厳格なんでしょうね。日本はそこがかなりルーズだから、逆にいうと承認申請しなくてもいいかということになる。

清水 保険の請求の紙を書くのは大変と聞いております。

*1 斉尾武郎、栗原雅直。治験によらない適応拡大「二課長通知」のインパクト - パルブロ酸ナトリウムのケースを中心に。臨床評価 2004 ; 31(3): 587-601。

光石 アメリカでは確か、メディケア、メディケイドの対象になっている人のちょっと上の層に、無保険者が6,7人に1人いて、その上にカバレッジの少ない民間保険に入っている人がいて、結局、アメリカでは何千人かの人が病気になっても医師に診てもらえない。

清水 医者を選ぶときに、その医者がどこの保険会社と契約を結んでいるかで、だいぶ治療内容が変わるので、医者の選択が行われるとも聞きました。

上田 だから、アメリカでは患者を診るときに、あなたはどの保険に入っているかということをもっと聞くんですね。非常に大変ですね。日本は幸いにしてそういうことはない。

光石 国民皆保険制度にはいろいろ問題があるにしても、そういう意味では日本は世界一ですね。

栗原 私のアメリカの友人に聞いたところだと、アメリカでいちばんいい医療を受けられるのは冬のフロリダだそうです。冬のフロリダには、カナダ人の医者がバカンスに来ていて、いわゆるメディケアとかメディケイドということ考えずに、最善の医療を尽くしてくれる。そういう冗談を言っていました。

清水 金持ちなどのお年寄りが老後、フロリダのほうにずいぶん住んでいるようですね。

光石 アメリカには相当差別があるのに比べて、カナダの医療はすごくいいと誰かが言っていた記憶があります。カナダの場合、負担はどうなっているのでしょうか。

清水 カナダは、アメリカの承認した薬は全部そのまま使えるのでしょうか。

上田 海外の保険制度は、それぞれ医療環境やその他の医療制度が異なるので、どこがいいか、という話は難しいですね。治験との関係も、調べていけばそれぞれ特徴があるのではないかと思います。いろいろと日本の現場の話や海外の制度に



関野秀人氏

についての疑問点なども出てきたところで、関野先生、今回の基本合意や検討会のことについて、ご説明を頂けたら、と思います。

2. 未承認薬使用問題の概略

2.1 未承認薬と治験：何が問題か

関野 では、まず今日のテーマと思われる混合診療の問題というか、未承認薬の使用の問題というか、後者のほうが私たちのいまの立場としてはしっくりきますが、いちおうその問題について資料に基づいて概略を説明いたします。「いわゆる「混合診療」問題に係る基本合意」という合意文書は、平成16年12月15日付で、厚生労働大臣と、内閣特命担当大臣(規制改革,産業再生機構),行政改革担当,構造改革特区・地域再生担当の間で出されました(文末資料1)*2。これに対応する形で、同日付で厚生労働省から、「いわゆる「混合診療」問題について」という説明文書が出されています(文末資料2-1,2-2)。まず、治験との関わりということでは、資料2-2の2番目のスライドあたりからお話させていただくのがよいのではないかと思います。

*2 参考資料を文中・文末に掲載しているが、文中に言及する順により通し番号を振っているため、文中のみの資料の番号は飛んでいるが、文末と合わせて番号が続くようになっている。文中の資料は「資料」、文末掲載の資料は「文末資料」として番号を振った。以下同じ。

資料2-2 いわゆる「混合診療」問題について

〔平成16年12月15日〕
〔厚生労働省〕

いわゆる「混合診療」問題についての基本的考え方

I この際、保険外の負担の在り方を根本的に見直し、患者の切実な要望に的確に対応

「なぜ、いわゆる『混合診療』の解禁が主張されるのか。」

➡ 現行制度では、患者の切実な要望に的確に対応し切れていない。

患者の立場から個別に見れば、保険外の負担が過大な事例あり。

① **国内未承認薬**
「国内で承認されるまでに時間がかかり、欧米で承認されているのに、全額自己負担でないと使えない。」

② **医療技術**
「高度先進医療として認められるまでに時間がかかる。高度先進医療以外の技術については、保険導入のための手続きがよく分からない。」

③ **制限回数を超える医療行為**
「もう1回検査等をしてほしいが、全額自己負担でないと、制限回数以上は受けられない。」
(具体例：腫瘍マーカー検査、追加的リハビリテーション)

1

1 国内未承認薬の使用

「国内で承認されるまでに時間がかかり、欧米で承認されているのに、全額自己負担でないと使えない。」 ➡ **確実な治験実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立**

③ **追加的治験の導入**
治験開始後にさらに治験に参加したい者を受け入れる仕組みを整備

国内未承認薬 → 検討会議(仮称) → 未承認薬使用問題 → 追加的治験

追加的治験 → 企業依頼による治験 / 医師主導の治験

治験(新規) → 審査 → 薬価収載

原則60日

④ **保険診療との併用による切れ目のない対応**
安全性確認試験を治験として実施する仕組みを創設し、制度的に保険診療との併用の断絶を解消

① **確実な治験実施**

- ・未承認薬使用問題検討会議(仮称)を設置
- ・学会・患者の要望を把握し、臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証
- ・年4回定期的に開催するとともに、必要に応じ随時開催。最長でも3か月以内に結論を出す。
- ・欧米で新たに承認された薬は自動的に検証の対象とし、患者の要望に的確に対応
- ・「企業治験」と「医師治験」とに振り分け、確実な治験実施へ繋げる。

② **医師主導の治験の支援体制整備**

- ・治験導入時の医師への情報提供の充実、各種手続の簡素化による導入時の手続の負担の軽減
- ・医師が患者に薬剤料等の費用負担を求められることができることを明確化するとともに、保険給付を企業治験より拡大することにより、医師の負担を軽減
- ・料金が不当に高くないよう必要な措置を講じる。
- ・治験ネットワークの拡充

2

* 本資料は文末資料2-2として掲載した「いわゆる「混合診療」問題について」と題する厚生労働省資料より、座談会内容との対照のため2つのスライドのみ抜粋・重複掲載している。

未承認薬の使用問題というのは混合診療問題の一部を構成しているものであり、薬の例で言えば、例えばいままで保険給付が得られるような適応の範囲内で使用できる薬を2種類使っていた。それに対して、どうしても患者さんの治療のために、国内で承認されていないものを新たに1剤、これまでの2つの薬に加えなければならない。そういう場合に、それが未承認薬である。言い換えれば保険が利かない薬ということになります。その場合、もともと2つの薬を使っていたときには、3割負担という医療保険の下で使われていたわけですが、1剤加わったがために3つの薬剤すべてについて保険が利かなくなってしまう。そういう構図が発生します。

いろいろな方のご意見の紹介になりますが、3つのうち保険が利かない未承認薬だけについて自己負担するのは、日本で承認されていないのだからいたしかたない部分もあるかもしれない。ただ、もともと保険で使っていた2つの薬までも、1つ追加したのために全部が自己負担になるというのはいかがなものか。この点が大きく取り上げられていたと思います。医薬品の例でいえば、国内で承認されていないものを使うと他のものまでも全額自己負担でないと使えない。資料2-2の1番目の図でいうと点線で囲ったのところを書いてあるような事柄が、現象として起こってきます。言い換えれば、「現行制度では患者の切実な要望に的確に対応しきれていない。」という声になっています。

次に、資料2-2の2番目のほうをご覧ください。これは、国内未承認薬にかかわる部分をまとめたものです。いちばん上のところに、いま申しあげたような問題意識として「国内で承認されるまでに時間がかかり、欧米で承認されているのに、全額自己負担でないと使えない。」ということと、その解決の道ということで「確実な治験実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立」と、矢印の左と右に書いてあります。今申しあげたようなことを解消するために、現行でとりうるやり方としては、確実に治験実施

につなげて、どうしても保険制度上途切れてしまう部分がありますので、そこを補っていく。その途切れ途切れというところを具体的に説明すると、この絵では真ん中の少し左の下のところに「保険診療との併用」と書いてありまして、ここから横に延びているバーをご覧くださいと思います。

まず左側の治験というステージにある場合、現行では治験というのは特定療養費制度の対象になっていますので、いわゆる保険診療との併用という状態になっています。ですから、この治験というステージにある場合には保険が利く部分と、治験ですので企業が行う場合とか医師主導とかいろいろありますが、企業の負担等によって、保険が利かないような薬に関しては保険と違うところからの負担を一部求めることによって、両立がなされているというステージになります。

治験が終わって審査の段階になると、右側すなわちこの絵の中心あたりになりますが、ここでは治験という時期が終わっていますから、特定療養費制度の対象にならなくなります。とはいつても、審査をしている最中で、まだ承認されてはいませんので、いわゆる保険が利かない状態ということで、その部分について制度的に断絶が起こってくるということになっています。

さらに話が複雑になりますが、その右側のステージをみてください。承認されたあと薬価収載までいまは原則として2カ月程度かかりますが、その間になると、承認されたあと薬価に載る、いわゆる保険が利くまでの間は特定医療費の対象になっています。字が書いてありませんが、空欄のところです。ここは保険診療との併用がなされている。そのあと薬価に載れば保険適用ということで、通常の3割負担のなかで薬も診療も含めて保険適用というステージになります。

そうすると、審査中のところが一つ途切れてしまっています。この部分をどうするか。治験の段階から薬を使っていたようなケースであれば、そのあと場合によっては引き続き使わなければならない。治験薬をやめて別の薬を使うケースもある

かもしれませんが、かりに治験薬を引き続いて使うような場合だと、この間、いままでだと特定医療費制度の対象となっていたものが全額自己負担という時期が一時期あります。それを終えて承認されると、さらに特定医療費の対象になるという一つの線上に乗っていないような状態がある。この間をどうにかして埋めようという考え方があります。

2.2 「追加的治験」による解決策

ここに示されている解決策について具体的に申しあげると、治験のところをご覧いただくと、いくつか線が入っていますが、矢印が斜めに出ているところに「追加的治験」というのがあります。これは何を意味しているかということ、いわゆる治験期間中は特定医療費制度の対象であると言いましたが、それはあくまでも治験に参加している方が特定療養費の支給対象としてそういう恩恵を受けるだけであって、治験ではエントリー基準があって限られた被験者に対して行われますから、未承認の薬を全員が使えるような状態ではないという問題があります。ですから、通常企業が行うような治験とは別に、治験という名の下に別のトライアルを立てることによって、できるだけ承認前の段階から薬を使いたい、主治医の先生方がそう思われるケースもあります。そういう中で使える機会を提供したらどうかという考え方に基づいて、こういった追加的治験が行われることとなります。

したがって、治験中は特定医療費制度の対象になるので、保険との併用がなされていると言いながらも、あくまで一部の患者さんに対してということになりますので、それ以外の方にとってはやはり全額自己負担という状態になるという問題が、ここにも発生していますので、その部分も解消できないかというのが今回与えられた課題のひとつになります。

また、開発の上流のところでもまったく治験も行われていないようなケースもありますから、それは当然、いわゆる開発前のものとして未承認薬と

いう扱いになります。それを使う際にどういうことができるか、それも課題として与えられています。いずれにしてもいろいろな患者さんがいる中で、あらゆる薬がそういった対象になるというわけではなくて、少なくとも外国で承認されていて、日本でも本来であれば使いたいという方々がいるのに使えないような状態を、何とか解消できないかということです。

ですから、世界的に認められていないものが果して薬になるのかどうかということまでは、今回要望としては出てきていないということになります。わかりやすくいえば、海外で認められて使っているものがなぜ日本で使えないのか。しかも保険の支払いの部分でかなり矛盾というか、不合理なところがあるのではないかとのご指摘です。

それらを解消するためには、先ほどもちょっと申しあげたように、現行の制度で対応するときは治験というかたちでの試験を実施する。それによって、それに参加された方に対して未承認薬を使う機会を提供することができる。その一方で、治験ですから、当然、GCPなど、通常の治験と同じようなレギュレーションがかかるということをお前提にして行うことを想定していますので、一定の安全性、倫理性も確保できるのではないかと。ここで、使う機会の提供と安全確保というところが両立できる仕組みとして、とりあえずこういったかたちでものごとが進められるのではないかと。ということで、今回の全体の流れになってきています。

文末資料2-2に関しては、未承認薬と関るのはこの2つの図に関する部分だけで、あとは医療技術や検査の部分など、他の領域になります。主題とは違うと思いますので、説明は省略いたします。文末資料2-1は、同じ「いわゆる「混合診療」問題について」というタイトルで、文末資料2-2の内容を文章で説明したものです。

2.3 「未承認薬使用問題検討会議」とは

こうした制度を具体的に動かすときには、われ

われだけで判断できない部分もありますから、やはり専門性を求めるという意味で、検討会議というものを設けて、その中でいろいろなお意見をいただいた上で厚生労働省として判断していくというシステムが必要です。そういうことで、「未承認薬使用問題検討会議」を設置したということになります。

検討会議の位置づけですが、資料3をご覧ください。「開催要綱」というのがあって、目的と検討事項、その他が書いてあります。目的は、今申しあげたようなことを解消していくということで、使用機会の提供と安全確保を図ることを目的とします。

具体的な検討事項としてどういうことをやるか

というと、外国で承認されていて日本でまだ未承認の薬を見つけるかたちになりますから、欧米諸国で承認状況の定期的な把握が一つの検討事項になります。また、承認の状況以外に、実際に国内で使いたいという学会サイドあるいは患者さんからの要望がどれだけあるかということで、学会と患者要望の定期的な把握をしていくことが、二つ目の検討事項になります。そういった海外で承認されていて学会・患者要望のあるものについて、国内で実際に臨床の段階で使うことがどうかというところを検討する意味で、臨床上の必要性と使用の妥当性に関する科学的な検証を、この検討会でご議論いただくというわけです。

その議論の結果、あとはやり方になりますが、

資料3

「未承認薬使用問題検討会議」開催要綱

1. 目的

欧米諸国で承認されているが、国内では未承認の医薬品について、

- ・欧米諸国での承認状況及び学会・患者要望を定期的に把握し、
- ・臨床上の必要性と使用の妥当性を科学的に検証する

とともに、

- ・当該未承認薬について確実な治験実施につなげる

ことにより、その使用機会の提供と安全確保を図ることを目的とする。

2. 検討事項

- (1)欧米諸国での承認状況の定期的な把握
- (2)学会及び患者の要望の定期的な把握
- (3)国内未承認薬の臨床上の必要性と使用の妥当性に関する科学的検証
- (4)「企業依頼」及び「医師主導」の治験への振り分けと確実な実施
- (5)安全性確認試験の確実な実施 等

3. 構成員

検討会議の構成員は、がんや循環器等の重篤な疾患領域における薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成する。

検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

検討会議は、年4回定期的に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。

検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。

検討会議は、必要に応じて、個別検討事項に係る専門家からなる専門家作業班を召集することができる。

5. 庶務

検討会議の庶務は医薬食品局で行い、医政局及び保険局がこれに協力する。

企業治験という企業依頼の治験のやり方と医師主導の治験のやり方がありますが、それはいろいろな条件、その薬の開発状況、それにかかわる企業の取り組みの方針など、いろいろなファクターによって企業の治験として行えるのか、医師主導として行うのかという振り分けについても検討対象になるだろうと思います。

2.4 「安全性確認試験」による解決策

この開催要綱の2. 検討事項の(5)に、「安全性確認試験の確実な実施」とあります。これは、治験という範疇に収まるものの一つになりますが、承認申請準備中又は審査中のものを想定しています。承認申請がなされる前のものは、何本か申請のために行う治験と同じようなかたちの呼び方になるとは思いますが、申請のための治験が一通り終わった後に行う治験というのはむしろ実際に承認された後のことを想定しなければならない。

申請のための治験というのは比較的きれいなプロトコルを作っていますが、実際にそれが承認後、臨床の現場に投入されると、いろいろな患者背景を持った方に使われる可能性があります。むしろそれを念頭に置いたかたちで、使用成績調査のようなものを治験という名の下に審査中の段階から前倒しで行っていく。平たくいえばそういう意味合いのものを審査中に行う。まだ仮称ですが、それを安全性確認試験と呼んで、そういったものを導入してはどうかと考えています。

これがいちおう検討会議で議論する内容です。これらの議論に基づいて厚生労働省が、企業治験であれば企業のほうに実施を要請して、具体的に未承認薬を使える環境の整備と安全確保を行う。こういう全体のかたちになります。まだ言葉足らずのところがあるかもしれませんが、説明は以上にさせていただきます。

3. 安全性確認試験の問題点

3.1 費用負担と薬価算定

栗原 ご説明ありがとうございます。大変興味

深くお話を聞かせていただきました。議論に入る前に、ちょっとお聞きしたいことがあるんですが、そもそも、2つの薬を使っていて、1つ新しい薬を使うと全部自己負担になってしまうということは、なぜ今までそういう制度だったのか。それは医療費の抑制とか、そういったことにつながるからだと思いますが、なぜ今までそうだったのか、ということをお伺いしたいと思います。もう一つには、こういった新しい制度を立ち上げることによって、誰かが費用を負担しなければならない。そうすると、安全性確認試験のようなときは、メーカーが負担するのか。それともメーカーがいやだと言ったらどうなるのか。そのへんのところをお伺いしたいと思います。

上田 薬代を患者が負担する場合もありうる、といったようなことがこの資料には書いてありますね(資料2-2の2番目の図)。企業主導の場合は企業が持つのでしょうか。医師主導の場合は患者も負担する、ということでしょうか。

関野 患者負担の話になると中医協が関係してきますので、別途議論することになっています。

栗原 患者が負担する場合もありうる、というのは、もちろん、それでいいと思うんですが、安全性確認試験になる前に長く続いているときに、医者が使いたい患者に、これは保険が通っていないから自己負担してください。薬代はあなたが出してください、ということになる場合もあるわけですね。あるいはメーカーが出してくれるとしても、どちらにしても特定療養費に該当する部分は公費になるから、医療費のパイを広げるわけですね。

関野 まず2番目の点ですが、安全性確認試験という意味合いからすると、通常であれば承認後に市販後調査という名の下に、企業が実際に患者さんに使った場合の副作用の発生状況などを確認していくこととなりますが、それを前倒ししてできないかという考え方ですので、原則は企業が行っていただくことを念頭に置いています。まずは企業です。

ただ、それは相手がある話ですので、どうなる

かというところは具体的にいろいろなケースが出てくると思いますが、1回目の検討会議で具体的に安全性確認試験を行う具体例として、大腸癌のオキサリプラチンという薬が出てきました(資料4, 資料5)。それに関しては、いちおう開発会社のほうが自分たちでやるという話になっていますので、とりあえずは企業治験ということで、方向性は定まってきています。

それ以外に、企業が受ける受けないというところで話がこじれるようなケースというのは、今のところ考えていません。というのは、先ほど申しあげたとおり、市販後調査で実際に行うようなものを前倒するという考え方からすると、承認を取ったあとに会社としてフォローしていくことを、あらかじめ承認の段階から知ることができるというメリットがあります。

栗原 それにからんで、メパロチンの許可が通ったとき、薬価収載になるときに厚生省が提示した値段がメーカーとしては気に入らなくて、もっと高い値段にしてほしいということで、しば

らく保留になりました。その競り合いになっていた間に、その薬が朝飲んだら効くのか、夕方1回で効くのか、朝晩投与したら効くのかというダブルの治験をやって、見事に朝よりも夕方のほうが効くと出ました。夕方投与と朝晩に分けた投与とでは同じぐらいの効果でした。それはかなり長々とやりました。

ですから、メーカーとしてはセールスプロモーション的な治験ということになるので、単に安全性確認試験というよりも、企業がいろいろ工夫したことになったと思います。ということは同時に、あまり採算に合わないものはできるだけ逃げたいと思うだろう。そのへんで、全部やってくれと決めつけるのもまずいし、柔軟性に乏しいだろうと思います。

上田 薬価の決め方も問題ですね。承認審査のときは、薬価というのはわからないんですよ。中医協で薬価を決めるときに、外国ではこの薬はいくらです。日本では同類の薬はいくらです。だから、いくらにしましょう。そういうふうに通議

資料4

未承認薬使用問題検討会議において 早急に検討しなければならない抗がん剤

①オキサリプラチン(審査中のもの)

効能・効果: 結腸がん 企業名: ヤクルト本社

国内の状況: 平成16年2月25日承認申請(優先審査)現在, 審査中

(平成17年1月21日薬事・食品衛生審議会(医薬品第2部会で審議))

②ペメレクスド(治験前のもの)*1

効能・効果: 悪性胸膜中皮腫 企業名: イーライリリー

国内の状況: 平成16年11月10日優先的治験相談品目に指定。

③サリドマイド(治験前のもの)

効能・効果: 多発性骨髄腫 企業名: 藤本製薬

国内の状況: 平成12年12月10日サリドマイドの適正使用に関する学会ガイドライン

策定。その下で個人輸入品が使用。

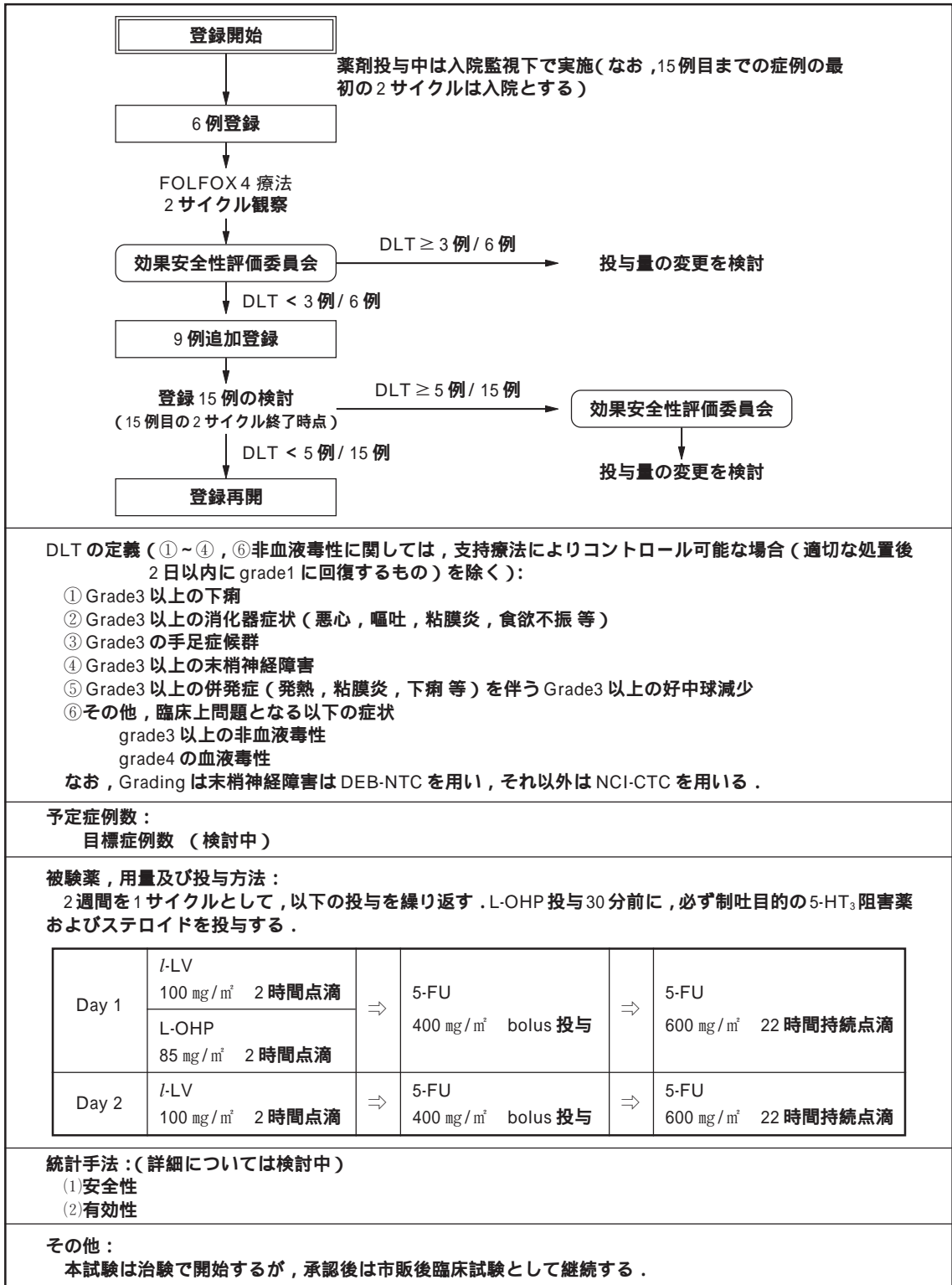
平成17年1月21日の薬事・食品審議会医薬品第2部会において、本薬の稀少疾病用医薬品指定について審議。

2005年1月24日開催第1回未承認薬使用問題検討会議配布資料中「資料5」を転載
*1: 資料中に記載はないが、併用すべきシスプラチンは、優先審査品目となっている。

資料5

オキサリプラチンの安全性確認試験(案)
治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象とした FOLFOX4
レジメンの臨床第 I / II 相試験 (安全性検討試験) の骨子

標 題	治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌に対する FOLFOX4 レジメン (Oxaliplatin (L-OHP) + infusional 5-FU//LV 療法) の安全性検討試験
主 目 的	治癒切除不能の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に L-OHP (2 週毎投与) と infusional 5-FU//LV 療法 (FOLFOX4 レジメン) の安全性の検討。
副 次 目 的	(1) L-OHP (2 週毎投与) と LV5FU2 の併用化学療法における有害事象の頻度および程度、薬剤との因果関係、可逆性、用量・反応関係、時間・反応関係を評価する。 (2) 抗腫瘍効果 (奏効率、効果発現時期、奏効期間、Time to Progression) について評価する。 (3) L-OHP および infusional 5-FU//LV の投薬強度について検討する。
治 験 実 施 期 間	治験実施期間: 18ヶ月程度 (検討中) 症例集積期間: 12ヶ月程度 (検討中)
選 択 基 準	(1) 結腸・直腸癌であることが病理組織学的に確認されている症例 (2) 治癒切除不能な進行・再発例 (3) 前治療として手術 (単開術, 姑息術等) を有する場合は, 術後 4 週間以上経過している症例 (4) 年齢が 20 歳以上の症例 (5) ECOG Performance Status (PS) が 0 ~ 1 である症例 (6) 登録前 7 日以内のデータにより, 以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例 ヘモグロビン: 9.0 g/dL 以上 白血球数: 施設基準値下限 ~ 12,000/ mm ³ 好中球数: 2,000/ mm ³ 以上 血小板数: 100,000/ mm ³ 以上 血清総ビリルビン: 施設基準値上限の 1.5 倍以下 血清 AST (GOT), 血清 ALT (GPT): 施設基準値上限の 2.5 倍以下 血清 ALP: 施設基準値上限の 2.5 倍以下 血清クレアチニン: 施設基準値上限以下 (7) 本治験の被験者となることを本人より文書での同意が得られている症例
除 外 基 準	(1) 本治験の登録前 7 日以内に, 輸血, 血液製剤および G-CSF 等の造血因子製剤の投与を受けている症例 (2) 前治療による副作用から回復していない症例 (3) 経口摂取が不可能な症例 (4) L-OHP 又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある症例 (5) レボホリナートあるいはフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある症例 (6) 末梢感覚器系の神経障害を有する症例 (7) 活動性の感染症を有する症例 (8) コントロール不良な, 高カルシウム血症, 高血圧, 糖尿病などを合併する症例 (9) 著しい心電図異常が認められる症例, または臨床上問題となる心疾患を有する症例 (10) 重度の肺炎 (間質性肺炎, 肺線維症, 高度の肺気腫等) を有する症例 (11) 臨床上問題となる精神障害, または中枢神経障害の既往のある症例 (12) 消化管からの新鮮出血例 (13) ドレーンによる体腔液排除を要する胸水, 腹水及び心嚢液貯留症例 (14) 脳転移を有する又は臨床的な症状から脳転移が疑われる症例 (15) 妊婦又は授乳婦及び妊娠の可能性 (意思) のある婦人 (16) 治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適当と判断した症例



されます。

編集部 日本製薬工業協会で、新しいアドバイザリーボードを作ったようですね(資料6)。もう少しオープンなシステムにしないといけないと思います。

関野 薬価を決める現行方式は平成12年にできたものです。その後少しずつ変わっていると思います。

光石 それは原則60日でやれということになっていますが、そんなに早くできるんですか。

関野 けっこうちゃんと守っています。いちおう幅があって、60日ないし90日となっています。遅くとも90日ということになりますが、原則は60日です。ほとんどのものは守られています。

3.2 安全性確認試験の方法論と名称

清水 いま市販後の調査と言われましたが、市販後試験ではないんですね。調査でいいんですか。

関野 承認後に行うものは調査です。

清水 承認後はそうですが、未承認の薬について先ほどから安全性の確認のための市販後調査と言われたのが気になるんですが。

関野 本来、承認されたあとに行うものは市販後調査です。それを承認前から前倒して審査中

から行うものを安全性確認試験という仮の名前で呼んでいます。この場合は調査とは呼んでいなくて試験という言い方になっています。

清水 その試験の内容ですが、また科学性とか何か言われるときに、どういう比較で安全性がきちんと確保されたか。調査と研究というところをかなりうるさく言う人がいるものですから。

栗原 いざ通ってからやるというのは、いくらでもメーカーはやると思いますが、通るか通らないかわからないのにお金を突っ込むことは、重複投資でなかなか難しいのでないですか。市販後調査みたいなことまでやっておいて、実際に許可にならなかったとなるとダブルに持ち込むことになりますね。

清水 今の調査ということだと、かなりデータに手が加えられかねませんので、まだ市販される前のものとしては、そのへんはかなりきちんとしたプロトコルでやる必要がある。そのへんで調査と試験を区別しておいたほうがいいのではないかと思います。

栗原 それはやはり概念的にきちんとやって、おまえのためなんだぞ、ということで納得してくれればいいんですが。

関野 資料5がオキサリプラチンの試験計画の概要ですので、それを見ていただければと思いま

資料6

日本製薬工業協会「薬価問題に関するアドバイザリーボード(AB)」

- ・2004年11月設置、同年末までに2回の会合、月1回ペースで会合
- ・早くて2005年5月に具体的な提言。
- ・現状の類似薬効比較方式、原価計算方式、各種加算などにつき現状・問題点を検証
- ・製薬協譲自薬剤価格を決める自由価格制度に関する提言も含む方向。

[メンバー]

永山治前製薬協会会長(リーダー、中外製薬社長)、庄田隆副会長(三共社長)
長谷川閑史常任理事(武田薬品工業社長)、
日薬連・保険薬価研究会の向田孝義委員長、奥田秀毅副委員長
製薬協の市川和孝理事長、山辺日出男専務理事、高橋由人医薬産業政策研究所長

す。

上田 この薬は抗癌剤で非常に特殊な医療機関で使われますよね。そういう意味でこういう厳格な試験計画書を作っても、そのとおりやっているとありますが、一般の薬について、先ほど清水先生がおっしゃったように、安全性試験ということで試験実施計画書がどうなるか。それがどの程度忠実に守られるのか。バイアスがかかる可能性もある。そういうことを考えると、医療機関と医師は限定しないと無理ではないかと思えます。そういうことはあまりいいことではないかもしれません。

光石 安全性確認試験というと、有効性のほうは一応いいという前提に立っているのでしょうか。

上田 これは外国で承認されている薬という前提がありますね。

光石 でも、外国で承認されているということが、その外国が必ずしも十分に有効性も検討してくれているかどうかというのは、まだわからない。例えばFDAが承認したとなれば、相当程度の蓋然性があるというのはわかりますが、外国で承認されているということは、あとは安全性を見るだけでいいんだという前提に立つんでしょうか。

関野 そういう意味で安全性確認試験という使い方をしているのではなくて、この試験計画を見ていただくと、有効性をきちんと比較で評価するものではありませんから、この試験から有効性というのはなかなか見いだせないだろうという意味合いがあります。薬をいろいろなかたちで併用して使って、まさに承認後の状態を念頭に置いた使われ方をしているという中で、どれぐらいの副作用が起こりうるのか。そういったところは見えてくるのではないかとということで、むしろ安全性のほうはこの試験を通じて知ることができるのではないかという意味で使っています。

清水 使用期間がだんだん長くなってきますから、エンドポイントも変わってくるのではないのでしょうか。

光石 ゲフィチニブなどでも、生存期間の延長

がなかったというデータがあとから出て、生存期間の延長がなかったということは結局、抗癌剤としてはだめだという考え方も出てきていますよね。そうすると、海外で承認されているものについて、有効性の検討をするといっても、このようなプロトコルではできないでしょう。

上田 このプロトコルは主目的が安全性で、副次目的が安全性と有効性と書いてありますね。だから、対象が手術不能の直腸癌や再発結腸癌など、非常に重い患者ですから、少しでも効けばいいということをねらってやるんでしょうね。

関野 このオキサリプラチンのケースは、実は医薬品のほうの部会を通過したようなステージにきていますので、承認の姿が見えてきています。ですから、むしろ承認されたあとの対象患者、あるいは除外基準などが、まさに承認の内容にもそのままリンクするようなかたちになっていますから、比較的試験計画が立てやすかったというはあると思えます。

光石 未承認薬の「use」という言葉を使っていますが、「使用」ではないと思えます。診療と研究という区別をすれば、これはあくまでも研究だと思えます。そこをこごちゃにしてしまうとまずいのではないか。「使用」の「使う」という字がずっと使われているので気になっているんですが、やはり承認前は、海外での承認とか、いろいろあったにしても、それは研究だろう。「使用」とは言わないのではないか。それは言葉の問題のようにも見えますが、結局は承認のスピードをどうやって速めるかという問題に尽きているように思えます。

もう一つは、海外で承認されたということが非常に強調されますが、海外の人たちが犠牲になるのはいいのか。これは一種のエゴイズムではないかという気もします。場合によっては日本で最先端の治験が行われるかもしれませんが、なかなかそういうことはない。結局、日本では海外の人である程度有効だということがわかったら、早く承認しろと言っているんでしょう。

要するに承認スピードを速める問題と、もう一

つは、有効性と安全性の検討をもっと本格的に日本がやる。日本人を使ってもやる。そういう体制に持っていけないと、結局これもつまみ食い、たとえばFDAが承認しているから日本は安全性確認試験でいきましょうというのは、一種のエゴイズムではないかという気がします。

栗原 外国で有効性が証明されても、必ずしも正しいとは限らない。実は私はブスパイロンという抗不安薬の臨床試験のチームリーダーをやったことがあるんです。長々と治験をやったプラセボと差がないという結果が出たんですが、それをアメリカにフィードバックしたら、アメリカでは、通っているブスパイロンの許可を取り消すとか、あらためて治験をやリなおすということにならず、日本の結果を無視したんです。というのは、ブスパイロンが使われるについては、ベンゾジアゼピン系の薬の乱用を少しでもこちらの薬に誘導できるというメリットがある。

しかし、日本の科学的な証明を向こうがまったく無視したことになる、日本では今後安全性の試験だけでいいということになると、あまりにも日本の科学的レベルが軽視されたことになります。そういう問題もあるので、やはり日本は日本独自の研究をやらなければいけないと思います。

光石 その場合に、これは研究であるという考え方に立てば、費用を患者や被験者に負担させるというのはおかしいですよ。治験も同じです。ですから、診療と研究をごっちゃにしてしまって、「使用」という言葉を使って、患者の要望があるからと言うけれども、実際には患者はわからない。海外で承認されたら使いたいと薬にもすがりような気持ちになる。

しかし、ゲフィチニヴでかなり問題になっていますが、それこそ遺伝子のタイプによって薬効の差があるということも言われているし、いろいろなことを検討しなければいけない。それを、ただ海外で承認されたから「使う」になってしまったというのは、その場だけの処理にしまっている。本当は日本で本格的に研究に取り組むという体制をつくらないと、日本はエゴイズムだと言わ

れるのではないのでしょうか。海外で承認されたものを、安全性確認だけでやろうとする。

栗原 ジャーナリズムがあおるといこともあります。何年か前にプロザックがなぜ日本で許可されないかという番組がNHKでありました。厚生労働省の審査がスローだからという批判で、それは確かにあると思います。しかし、実はイーライリリーという会社が日本で治験をやリかけて、途中でやめていたので、承認されるわけがない。しかし、それをあおりたてて、こんなハッピーピルを許可しないのはおかしい、という理屈になる。

しかし、SSRIには「うつ」の抑制が取れてしまって、自殺をする危険が多い。例えば例のダイアナが死ぬときに運転していた人は、プロザックを飲んでいました。だから、日本で許可になっていないのは、一つには治験がスローなせいもある。だが、日本は日本で独自に見ていることもあるわけです。ジャーナリズムは患者をあおりたてて、なぜこんなものを許可しないのかと圧力をかけ、審査をショートカットさせようとする。そういうことがあるのではないかと思いますね。

光石 だから、公的な保険制度を守ろうということで基本的に厚労省や日本医師会が言っていたことは正しいと思うんです。国民皆保険というのは世界に冠たる制度で、これを弱める方向に持っていくべきではないというのは、本当にそのとおりだと思います。なるべく保険適用になるようにという方向で、その予備軍をなるべく特定医療費でやっていく。それは正しいと思います。

ただ、正しいけれども、それから先どうするかというときに、研究と診療をごっちゃにして、安全性確認試験といって、患者さんからお金を取ってやるというのは、薬をもすがり気持ちになっている患者さんの要望だということに悪乗りして、制度設計を怠っているのではないか。やはり日本は日本で安全性も有効性も検討して、日本の被験者でやる。世界に先駆けてやるということがあっても悪くはないだろう。イレッサみたいな例はよくなかったけれども、そういう意味では、お話を

伺っていると、基本的なスタンスは正しかった。規制改革会議の言っていることはおかしかった。少しずつ違いますが、厚労省や日本医師会が一生懸命に主張されたことは正しかったと思います。

清水 言葉上の問題ですが、安全性確認試験という言葉に私は引っ掛かるんです。確認されていないからやるのでしょうか、そんな試験というのが言葉上あっていいものかどうか。

光石 それも「使用機会の提供」ということでですね。それは言葉のあやで、大原則としては、日本で承認されていないものは研究なんですよ。そこをはっきりさせないといけない。

清水 確認という言葉はそのために入れたんですかね。

上田 だから、これは承認もされていないし、安全性もわからない。有効性もよくわからない。将来承認されると思うけれども、それまでの間は薬がないので、あなたは使用を希望されますか。もし使用を希望されるのであれば、こういう方法で使用を継続することができる。それは、どこかの時点でプロトコルを作って正確に書いておかなければいけません。

4. 追加的治験という新しいコンセプト

4.1 追加的治験のデザイン

景山 追加的治験でお聞きしたいと思います。フェーズでいうとどのあたりから追加的治験というのは可能になるんですか。例えば海外で承認されていても、日本では抗癌剤でなければフェーズⅠから始めるということになるわけですか。そうすると、フェーズⅡの段階でも、いわゆる承認申請に使うデータを取ったあと、何らかの理由でぜひこの薬を使いたいという場合には、その段階から追加的治験は可能になるのか。それとも、やはりフェーズⅡが終わってフェーズⅢの承認申請用のデータを取り終えたあとから、追加的治験を開始するというかたちになるんですか。

上田 抗癌剤というのはフェーズⅡが終わらなないと承認しないですよ。

清水 資料5のオキサリプラチンのケースは、「Ⅰ/Ⅱ相試験の骨子」と書いてありますね。これは安全性確認試験のほうになるわけですね。

景山 抗癌剤の場合Ⅰ・Ⅱ相ですね。フェーズが一つずれていきますからね。抗癌剤以外の一般の薬だと、フェーズⅡ・Ⅲからよるしい。ということは、Ⅱの段階でもよるしいということになるわけですか。

関野 今の段階では、そこはもっと極端に言えば広い範囲で可能性は残されています。ただ、企業治験がフェーズⅠの途中にある。その段階で別の対象患者さんをつ一つの治験の中で取り上げて治験を行った場合、その妥当性をまさにこの検討会議の場で見ていただいて、その段階から始めても差し支えないだろうという話になれば、早い時期から追加的治験が動く場合もあると思います。かなり個別にその品目の医療上の必要性などによると思います。

景山 その場合の選択基準、あるいは除外基準といったものは、その時点で走っている治験に合わせるのですか。それとも、治験の対象は five too \$, すなわち too simple, too narrow, too few, too brief, too median-aged と表現されますが、シンプルファイされた集団ですので、プロトコルの対象の患者さんよりももう少し幅広く認めるというかたちになるということをご想定しておられるのですか。

関野 この問題の背景にあるのは、できるだけ希望をアクセプトするということでもありますので、もちろん科学的に見て安全が確保できない状態では無理だと思いますが、できる限り広めにとりいう考え方はあります。

景山 そのへんの選択基準、除外基準というのは、追加的治験という言葉で表されて使用する患者と、安全性確認試験という新しい言葉で表現される試験なり調査なりの対象患者は、異なるわけですか。安全性確認試験というのは、審査に入ってそれまでの治験ではある程度の安全性が担保されているという前提で、安全性確認試験では相当患者さんの希望をいれて幅広く対象者とするんで

すか。追加的治験に比較するとより広い対象を認めるという方向ですか。そのへんの考え方はどうなっていますか。

関野 ケースバイケースになると思います。まだ実例がないのでこちらもきちんと言葉の定義というか、各試験の範囲や定義になかなか入っていない部分がありますが、やはり安全性確認試験のほうが比較的広いのではないかと思います。実際にその薬が承認された時点で、どういう使い方をされるか。いろいろな患者背景を持たれている方がいらっしゃると思いますが、それぞれ承認の段階で適用禁忌でなければ、医師の判断で使うという状態になると思います。そこまで念頭に置くということになると思います。

景山 追加的な治験は安全性確認試験よりも狭い範囲であると解釈すると、その実施施設に対しては通常の治験と同じようなGCPを適用して、施設あるいは分担医師に相当厳重な基準を求めるということになりませんか。ただ、病気の人がぜひこの薬を使いたいということでこういった制度を新たに導入するとなると、あまり厳しく縛ると患者さんに使ってもらえない。しかし、あまりにも患者さんの要求ばかり取り入れると、いわゆる治験という考え方とは相当に異なってくるだろう。そのへんのバランスというのはむずかしいと思いますが、このへんはケースバイケースで、具体的にどうするか、GCPをどの程度まで適用するかということは決まっていないんですね。

上田 それはダブルスタンダードというわけにいかないと思いますよ。ですから、やはりGCPはGCPとして厳密に守ってもらう。したがって、そのできる医療機関とか治験責任医師、分担医師は限定される。現実問題としては、患者さんはそこへ行っていたかないとしようがないのではないかと思います。

清水 例えば承認申請のために提出した資料の中の患者さんが比較試験だとブラインドになっている。この人に対しては、ウォッシュアウト期間みたいなものがあって、安全性確認試験に新しく入るのか。ブラインドのままでもうやって続ける

のか。そのへんは具体的にどうしたらいいか。そういうことはありえませんか。

景山 ありうるでしょうね。追加的治験という新しいコンセプトを導入するには、何かサンプルの治験を取り上げてシミュレーションスタディをやってみないと、はたしてどうなるかというのは、われわれも実感を持って理解できないところがあります。

関野 いま清水先生が言われたのは、本来の治験薬というか、未承認薬を使っていなくて比較薬を使っている方が、ある意味でブラインドが解けた段階で、その未承認薬を使うことになるということですね。

清水 それもありますね。

関野 比較薬を使っていたほうが治療効果がよければそれを使う。

光石 これを見ると、安全性確認試験も治験として実施するのだから、当然のことながらこれも治験であると理解していいんですかね。

結論的には治験という概念でくくらないと、国内未承認薬の「使用機会の提供」ということによって厳密な治験はいらないという議論に、逆にいくのではないのでしょうか。

上田 こういふ治験が本当にダブルブラインドでできるのかということ、できないと思うんです。この薬を引き継いで使ってもらう人もいますが、半分は本当の薬ではないんだけどもやりますかと聞くことはできない。これはあくまでも治療を望んでいる患者さんにするのですから、オープンラベルでやるわけですよ。そういう治験なんですよ。非常に大きい限度がある。オープンラベルでやって安全性が正確にわかるのか問題です。

光石 安全性確認試験を治験としてやると書いてありますが、そうすると比較試験はやらないんですか。プラセボコントロールにするかどうかは別として、比較ではなくてやるんでしょうか。

関野 それもケースバイケースですが、審査中に使いたいという人が参加する試験になるのだと思いますので、比較試験だとその当該未承認薬が使えないことに対して、希望がかなえられていな

いかたちになってしまいます。ほかの薬と群を分けてというところは、なかなか考えにくいと思います。

光石 そうすると羊頭狗肉みたいなことですね。治験と言いながら、ただ使わせているだけになる。患者がそれを望んでいるのだからそうやればいいと聞こえますが、いくら患者が望んでいても、国として本当にそういうことを単に使うということを認めていいかという問題はやはりあると思います。そこを根本的に考えないで、とりあえず患者の要望を聞きましよう、規制緩和しようというふうにやっていいのか。インフォームド・コンセント原則をとり入れる前提というか、土台となる科学的な構造の問題で、regulatory scienceは国の根本でしょう。そういう気がします。

4.2 追加的治験のデータは審査資料となるか

景山 言葉の問題ですが、治験というのはおそらく行政用語なのだろうと思いますが、製造承認および製造販売承認を受けるための試験ということになりますね。追加的治験といった場合に、製造販売承認を得るためには使わない。安全性データは参考にするとしても、有効性に関してはデータを承認申請には使わないという理解でよろしいわけですか。

関野 そこまでは決めていません。また、追加的治験と一言でいっていますが、おそらくいろいろなタイプの試験がここで発生してくると思います。やる主体が企業なのか、医師主導なのかにもよりますが、プロトコルの内容もいろいろな患者さんを対象にしたいいくつかのケースがあると思います。本来企業が開発のために行う治験があって、それに付随するかたちで、場合によっては何本もの追加的治験が走る可能性はあります。いずれも申請前のものですので、申請に使うという目的がまったくないものではないと、いまの段階では思っていますが、それだけではなくて、今回の問題の背景にある使用機会の提供、言い換えれば治療目的的な色合いもあるのではないかと。そのへんは時間をかけて整理しなければいけないデリ

ケートな問題だと思います。

景山 このへんは、治験という言葉を使わないほうがいいのではないかと気がします。治験には非常に厳密な科学性、あるいは倫理性を求めています。これは今言われたように使用の機会の提供ということを相当重視したものです。そういう機会提供の場まで治験で、しかも、先ほど上田先生は、ダブルスタンダードはとても無理でしょうとおっしゃった。たしかに治験となると、GCPをあるところには適用、あるところには適用しないということは、はたしていいのかどうかかなり疑問な点もありますよね。

上田 厚労省が未承認薬を試験として使うことは認めないんですね。だから治験という。

栗原 安全性の問題があるわけです。たとえばバイアグラの場合、非常に要望が多いけれども、たとえばいま実際には心電図を取って問診するというかたちでやっているかどうかという疑問は疑問です。しかし、建前だけそうなっているから、要望があってメーカーもお金を出さないから、患者の負担でということになる。

上田 循環器科の医者がいるところはやはり聞きます。

編集部 申請データに使うか使わないかというのはケースバイケースということだとすると、実施上はいいのかもしれませんが、承認データにするかしないかという点は、あまりケースバイケースだと恣意性が働いてしまうのではないかとおもうんです。何か基準を設けようという考えはないのでしょうか。

関野 そういう基準ができるかどうかを含めて、まだ具体的なデザインというか、具体像が見えていません。一つひとつこなしていくということにならざるをえないと思います。今回の取り組みは次から次へと個別の要望や外国での承認事例が出てきますので、それを蓄積していきながら考えていくところもあるのではないかと思います。

編集部 今度、外国の臨床試験データが全部公開されるという感じになりますので、日本もボランティアではありますが、そういう方向に向かっ

ているので、それを全部お互いに評価しなければいけないので、さらに大変になりますね。

関野 どちらかというレビューというよりは、透明性というか、万人がそういった情報を共有するという目的もたぶんあるのだらうと思います。

5. 欧米の承認状況の把握と科学的検証

清水 検討会議で十分に議論されていると思いますが、資料3に「欧米諸国での承認状況」とあります。これはだれができるかという、企業しかできないのでしょうか。その次の「学会及び患者の要望」というのは、厚労省のほうから一定のルールを示して、学会でこういう組織を作れとか、患者の団体にこういうルールでちゃんとしたオーガニゼーションを作れということになるのか。学会としてはどの程度自主性を持った検討会ができるのか。具体的にはそういう問題が起こっているんですか。

関野 まず一つ目の海外の承認状況は、インターネットも含めて情報を取る手段がいろいろありますので、できるだけそれを駆使して集めてみたいと考えています。患者要望、学会要望については、これまでもわれわれのほうにいろいろなレベルで寄せられていますので、そのいただいたものを一つの基本にさせていただくということで、とくに学会のほうに要望書を書くことを一つのハードルというか、そういうものを設けるということはいまのところ考えておりません。

清水 それは同じルールで学会のなかにできるのでしょうか。それとも熱心な学会が自分たちだけで勝手に作るということになるのか。

関野 勝手にという言い方はどうかと思いますが、基本的にはそれぞれの学会の判断でまとめられると思います。公開の会議でもありますので、いろいろな方が見たり聞いたりしているなかで主張していただくということになると思います。

清水 そうすると、インターネットやホームページなどで調べるというのは、このあいだこ

であったパブリケーションバイアスの問題がありますね。いい成績だけが目について、悪いほうは出てこないという偏りはないでしょうか。

関野 インターネットで検索するのは承認の有無だけですので、客観的な事実だけを検索します。

清水 「承認状況」というのは実際の使われ方ではないんですか。

関野 承認の有無です。

清水 承認の有無だけですか。そうですか。今の学会の要望で問題になるのは、ある偉い人が要望するとか、学会によって発言の声の大きい人のしか通らないとか、そういうことがありますので、そのへんが同じルールになっているかどうか。3番目の「科学的検証」という言葉はわりによく使われますが、その内容としてどういうものをお考えなのか。いい言葉なので流行語になっていますが、そのへんがちょっと気になります。

関野 科学的検証については、会議の中でできるだけの材料を事務局が用意して、それぞれ外国での承認された承認内容とか、要望がどういう切り口から要望されているとか、そういったところを並べてみて、委員の先生方に判断いただく。場合によってはいろいろな領域ごとに別に会議を編成して、検討会議のメンバーの先生方だけだとしても領域が限られていますので、検討の対象になっている薬剤にかかわるメンバーの先生方を集めて議論いただくこともありえますので、ここでいろいろな意見をいただくことが、ここでいう科学的検証ではないかと考えています。

清水 それから、外国で承認された薬が、日本のIRBにかかってくると、年間に1,000例とか2,000例も外国の有害事象イベントの報告書がたくさんまいりますね。先ほど「承認状況」と言われましたが、そういうイベントは検討事項では問題にされないんですか。いまのIRBのいちばん大変なところでしょ。

6. 医師主導治験の困難性

景山 そうですね。実際の現場ではいちばん手を焼いているところです。そういうことと関連して、海外の未承認薬という、やはり結局は医師主導の治験が増えるのではないかと思います。企業がもうかると思えば実際にやっているでしょう。しかし、現時点でやっていなくて、海外では広く使われていて有効らしいということになると、医師主導治験が増えるのではないかと想像します。その場合に、医師主導の治験というのは、コンセプトは非常にいいと思いますが、実際に行おうとなるとハードルがいくつもある。実際に医師主導の治験で動かそうとした場合に、どれくらい動くかと想定されていますか。

たとえば平成15年度に日本医師会の治験促進センターが、癌と小児と循環器という三つの領域を定めて補助をするということになりましたが、まだ治験申請の届も出ていない領域もあると聞いています。それに関しては、その当該領域および臨床試験の相当なプロの方が一生懸命にやって、なおかつ相当苦労されています。ですから、これを導入して具体的にどれぐらいの機関が動きだすとお考えでしょうか。

上田 厚生労働省の書類を読むと、医師主導の治験に指導をしたり援助をしたりしろと書いてあります。だれがするのか検討を要します。

関野 いろいろ言われていますが、確かに医師主導の制度はできましたが、進みにくい。なかなか手がけにくいところがあります。書類などの手続きのところと、あとはやはりお金です。

上田 ですから、プロトコルをどう作るか。だれがモニターをやるのか。監査をどうするのか。補償はどうするのか。そういうことを解決していかなければいけない。日本医師会の大規模治験が走りだしましたから、あれを一つの契機にして、あれを広げていく格好でいくのではないかといい気もします。

関野 手続きと、どうしても費用がかかるというところをクリアしていくためには、手続きのほ

うであれば、どこまで簡素化が可能かというところの検討になります。費用はどこから調達するのか。そこはこれから考えていかなければいけないと思っています。それなしにただやってくださいと言っても、医師主導はなかなかむずかしいところがあると思います。あるいは実際の薬の提供も、企業の協力なしにはたしてできるか。薬の調達をどうするか。

上田 それは企業に手を回してやるしかないですね。

7. 未承認薬の個人輸入の実態

7.1 個人輸入の管理は不要か

清水 いまお配りしたのは*³、前に厚労省の科学研究でやらせていただいたサリドマイドの使用に関するものです。そのあとで自分の興味でホームページによる未承認医薬品輸入の現況について調べました。右のほうに書いてあるように、それだけの医薬品があります。画面の上で買い物かごの中にその名前を持っていけば、それで輸入代行業者から直接送られてきます。そういう状況が実際にあります。

また、このアンケートのなかで各施設に「未承認医薬品をどれぐらい使われていますか。その目的は」と聞いていますが、お配りしたような医薬品を病院で使っています。そのときに、これは個人輸入ですから、自分で購入手続きの書類を書くのかと思ったら、輸入代行業者というのがあって、そこに依頼するとそこが代わりにやってくれるようです。そういうことが実際に行われています。実際にはこれだけいろいろなものを、医師主導という格好で病院において実際に行われています。

関野 こちらの表は研究班の報告書のなかにも回答として出てきた部分ですね。

清水 そちらのほうは報告書として出しましたが、片方のほうはまったく私の興味です。

*³ 臨床評価 2003 ; 31(1): 169-229 .

光石 個人輸入代行業者による輸入も、薬事法違反にならないようにやっているのでしょうか、根本的にこれも薬事法22条の脱法ですよ。それを通達等で、これはいい、あれはいいというふうに行行政指導している。そうすると、これはいったいだれが責任を持つのか。個人輸入代行業者が責任を負うといっても、吹けば飛ぶようなところもあるでしょう。一緒に議論してはいけないのかもしれませんが、そもそもこういうものをほったらかしにするというのも問題だと思います。

清水 実際には監視指導課がいちおうスクリーニングしているんでしょう。

関野 代行は業者がやっていますが、書類上の輸入者はドクターになっています。

光石 そこが問題だと言われています。代行業者が入っているのにドクターの名前で輸入している。そちらの方が問題です。単に名前だけなんでしょう。

関野 業者主体でドクターの名義で借りて輸入して、国内でいろいろなかたちでディストリビュートしていれば、おそらく薬事法違反になります。

編集部 実際にイレッサの問題はそうだったみたいですね。代行業者を会社のなかに作って、それで宣伝していたのがイレッサです。それで、かなり使用が広がった。その場合もドクターが個人でやっているから問題ないということで、代行業者のことは問題にならなかったんです。

栗原 その代行業者を利用するドクターというのは、1件いくらかとお金をもらっていると思うんです。

編集部 オキサリプラチンについて安全性確認試験で患者さんの機会が増えるということですが、これは母集団のどれぐらいの割合なんですか。

関野 今はわかりません。

編集部 日本でこれを使いたいけれども使えないという人は、数十人という単位なんですか。

関野 そこはこれからです。企業側の事情もあると思いますし、具体的にプロトコルを確定させ

て、参加者のエントリーなどを具体的にしてみないとわかりません。

編集部 ということは、数十人ならかなりチャンスが増えるけれども、もし1,000人単位だったら、16人増えてもあとは全部個人輸入が続くということになりますね。

関野 個人輸入でやると治験ではないですから、自己負担の問題はいままでどおりになりますね。

編集部 だから、そこが問題なのではないでしょうか。というのは、アメリカやEUは、それを全部管理する制度になっていますね。EUは2004年に25カ国が全部それを管理する制度になった。日本は全然手をつけなくていいのかというところが気になっています。個人輸入や未承認薬の使用は、そもそも研究だとして、全部行政が管理していくということが、1960年代からのアメリカとヨーロッパの考え方ですが、日本の場合、それが治験だけということになっているので、その落差をだんだん埋めていくというお考えはないのでしょうか。

関野 制度的にすべての未承認薬の流れを国が管理すべきということですか。

編集部 欧米はそうなっていますから、そこはどうなのか。EUには新たに加盟した旧東欧諸国などもそうなったわけです。日本だけが、その制度がない、ということで、これから情報ギャップがどんどん開いていくのではないかと、ということをお心配しています。アフリカなどでは、偽造医薬品が多いので、輸入はかなり厳格に管理されていると聞いています。旧東欧諸国やアフリカで制度化されているシステムを、日本ではどうして制度化することにこれほど抵抗があって、すべて治験の枠で解決する方向にしか行かないのか、という点が、どうしても知りたいところです。

関野 そこは、いろいろな方のご意見を伺いたいところです。治験の意味合いもいろいろなご意見があると思いますので、いろいろな声を聞きたいと思います。文末資料2-1の「2 国内未承認薬等の使用について」のところをご覧ください。2点

目の二つ目の丸で、「治験とは」として、「国内未承認薬の使用機会の提供と、安全確保を両立させるための仕組みである。」というとらえ方をしています。もちろんそれ以外に薬事法の側面でいえば申請という目的が当然あるにしても、いちおうここではこういうとらえ方をしています。

上田 これは一面的ですよな。

光石 治験は「研究」あるいは「実験」ですからね。その本質が見落とされていますね。

関野 こういったところについていろいろなお意見があると思いますので、いろいろ聞かせていただければと思います。

7.2 治験の届出と未承認薬の使用

上田 資料7を見ますと、厚生労働省というのはどこにもないんですよ。治験依頼者と治験実施機関と被験者となっています。厚労省が抜けています。なぜこういうことを言うかという、企業主導の治験は厚生労働省に届出をしたものを医療機関に持っていく。医師主導の場合はIRBで通ったものを厚生労働省に持っていく。厚労省のほうで、IRBで検討して下さいと言う。そこが違います。ですから、この図を描くときにどこかに厚生労働省に届け出るということを入れて頂けませんか。これでは、厚生労働省がいなくても治験が進むことになる。

そこでチェック体制が入る。初回治験というのはおそらく今度の場合はないでしょうが、医師主導の場合はIRBを通して、厚生労働省で審議してもらったほうがいいと思います。

関野 いまは臨床研究として行われるものを、治験と同じように事前に届け出るようことについて、薬事法では必ずしもそれを義務づけているわけではありません。

上田 でも、届出は必要でしょう。届けなくて治験をやったら薬事法で罰せられます。

関野 それは治験というか、まさに研究になると思います。

編集部 薬剤の提供を受けると届出をしなければ違法だから治験として組まなければならない、

ということになりますね。ところが、個人輸入か、あるいは院内製剤のような形で医師の責任でやるならば、細胞治療とかワクチンなどがそういった形でやられていますが、将来承認取得のための申請データとして使えないだけで、届出を出さなくて臨床試験を組んでも違反にならない、というのが現実です。

関野 とくに国内の薬の行き来があると、そこが販売・授与というところで薬事法に引っ掛かります。海外から個人輸入した医師が届出をせずを使う分には、臨床研究と呼ぶのかどうかですが、そういった範疇で成り立つ。

上田 それははじめての治験だから30日ルールですよな。

関野 治験としてやる場合はそうです。

上田 そこで厚生労働省は30日かけてチェックをする。どこかにそういうチェック体制がないといけない。

関野 そういう意味で、やみくもに使っていただくよりは、治験というスキームに入っていたほうが、安全は確保できるだろうという考え方は、うちも持っています。

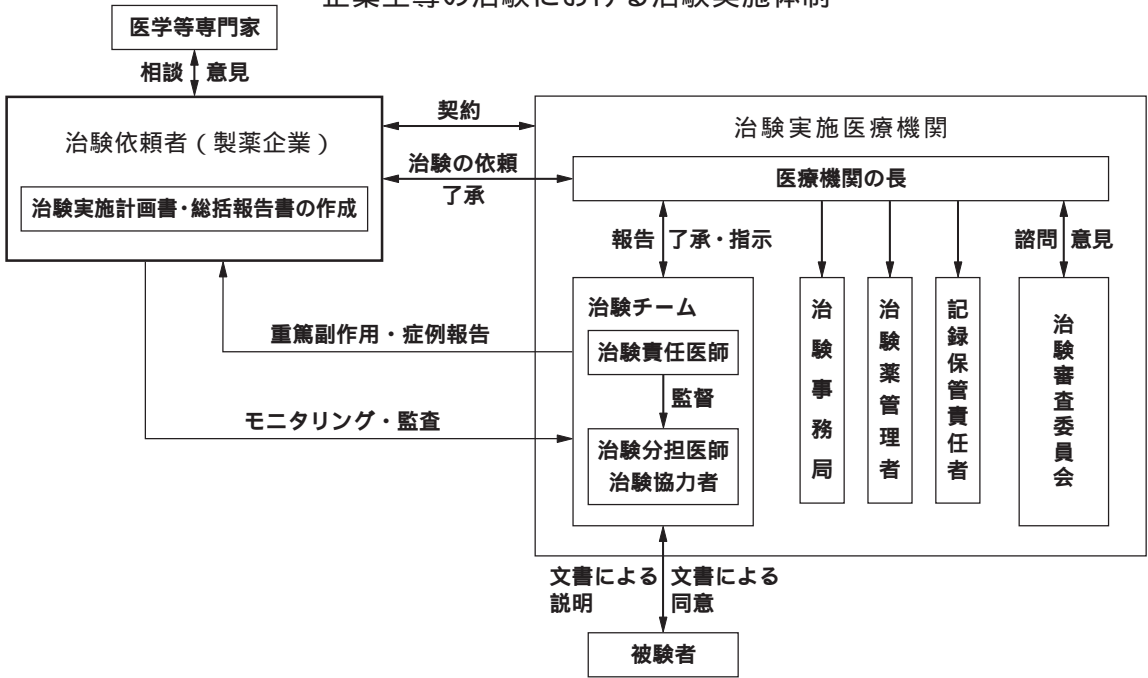
編集部 申請をしようというのではなくて、トランスレーショナルリサーチということで、施設の中で新しい製剤を作って施設の中で研究をするというのは、規制がかかわらない。海外に発注して製剤を作らせるということも行われています。それは輸入ではなくて、日本で発注して海外のGMP対応施設で作らせて、それをまたこちらに持ってきて、それでトランスレーショナルリサーチをやっている。これは規制に引っ掛からないんですか。規制されないのか。

関野 単に外国で売っているものを個人輸入するのと同じです。

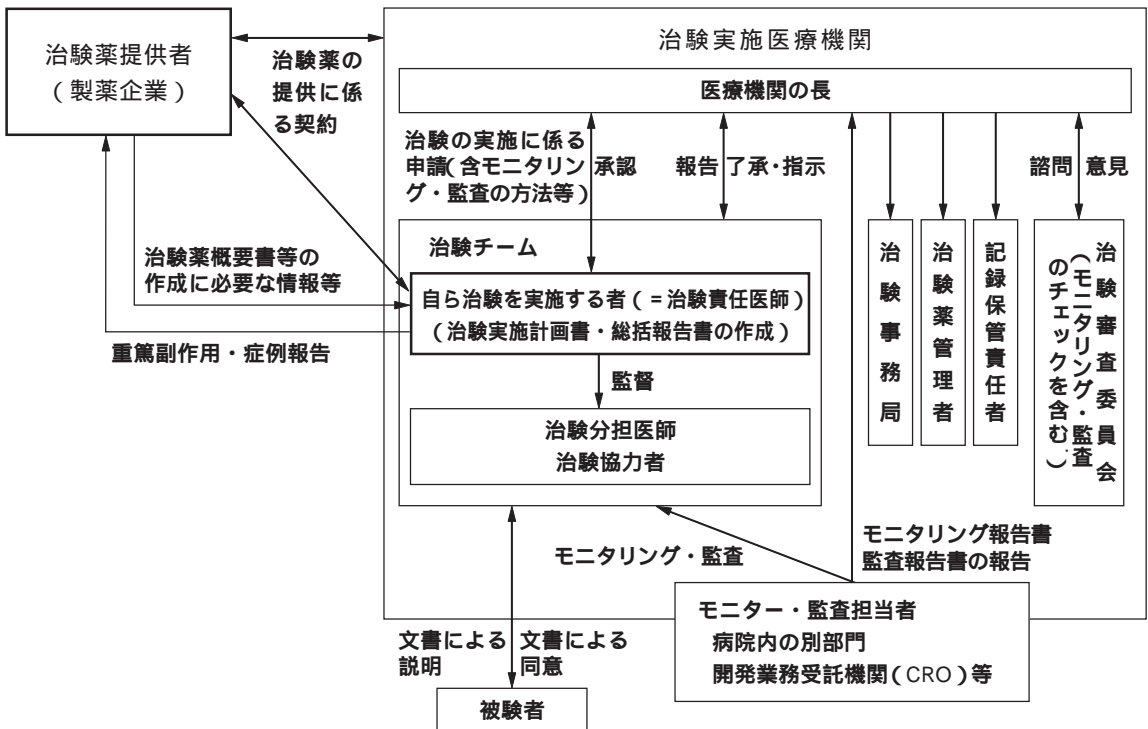
編集部 売っているものを輸入したらそれは個人輸入ですが、そうではなくて、日本で発明した製剤を海外に作らせて、それをもう一回日本に入れる。それを外国で販売しているのではなくて、日本が発明した製法で海外の業者に作らせて、それを入れる。それで試験的に使う。これは届出も

資料7

企業主導の治験における治験実施体制



医師主導の治験における治験実施体制



2005年1月24日開催第1回未承認薬使用問題検討会議配布資料中「参考資料3-3」を転載

なくやれる．そういうことでいいんですか．

関野 作らせるといっても、法の適用は国内でするので、オーバーシーでやっている限りにおいては個人輸入と同じです．

編集部 そのような解釈だとすると、外資系の企業の新規化合物を、国内の支社から提供を受ければ薬事法違反、海外の支社なり本社なりから輸入という形で提供を受ければ同じ化合物でも臨床試験として組んで構わない、ということになるわけですね．そういう脱法行為がこれから起ってこないとも限りませんが、法解釈としてはそのようなことでよいのでしょうか．

上田 そうするのはIRBで引っ掛かるのではないのでしょうか．

編集部 引っ掛からないで、承認されているという話も聞いています．こうした場合に、海外から持ってくる薬剤は記録に残らないから、混合診療ということも行われているわけですね．

上田 そういう審査はむずかしいですよ．

光石 だから、あまり法律論ばかりいうと嫌われますが、国内未承認薬を使うというのは基本的には条約というレベルの国際人権自由権規約で規律されています．それは国内法ですが、要するに何人も自由な同意なしに、医学的または科学的実験を受けないということがあります．あの概念の中に入っていると思います．だから、条約というレベルで本来規律されているものを、治験という概念のものだけは薬事法がきちりやるようになってきたけれども、それ以外のオフラベルのものも本当は規律されているのだと思います．規律されているけれども、いってみれば主務官庁がはっきりしない、文科省なのか厚労省なのかわからないから、結局ほったらかしにされている．

ですから、おっしゃるように、いま日本にある法律というレベルで考えると、薬事法という法律がいまのところいちばん厳密に規定しているから、なるべく治験にこと寄せて追加的治験とか、安全性確認試験ということでやることは、消極的には一つの合理性があると思います．でも、この問題を考えてみると、新しいいろいろな治療法と

いうのは、薬品あるいは医療用器具など、薬事法がカバーしている範囲のものを超えてしまっている．

それらを本格的に日本で制度設計しないと、どこまで行っても法律の裏をかいくぐるようなものがどんどん出てきて、国は何の責任も追わずに、オフラベルユーズはいいということで実際に非常にたくさん行われています．そういうことでいいのか．ニーズがあるからこたえましょうということだけですまないのが、医薬品とか医療だろう．要するに市場原理がいちばんなじまない分野だという気がします．

教育と医療というのは市場原理に任せたらとんでもないことになる．だからこそ、厚労省も必要だし文科省も必要なのですが、それをニーズがあるから使用機会を提供しましょうみたいなことを言って、研究の評価を非常に曖昧にしていくことは、結局、国民の健康に奉仕することにはならないと思います．

8．追加的治験の位置づけ

栗原 今回、混合診療が議題にのぼったというのは、それをきちっと議論しようということですから、私は評価しています．

光石 その点はそうですね．

栗原 ただ、スタンスが現状追認的なニュアンスが強い．もう少しきちっと論理を立ててほしいと思います．

関野 今回のようなスキームは、一つアイデアとして出てこれから具体化していくことになりましたが、当然、承認ということが大前提であることには変わりありません．ですから、なるべく内外で差がないかたちで薬が認可される．それがあべき姿であるというところは変わっていません．それが審査が遅れている場合と、そもそも企業が開発に着手する時期が、外国では5年前、日本では今という形で、スタート時点でかなり差がついている場合がある．審査の段階でいくらリカバリしようと思ってもできないくらい、開発のス

タートの時点からずれてしまっているケースがかなりあります。内外同時開発が動いてくれば、こういった問題はなくてもいいことなのかもしれません。

栗原 でも、許認可に関しても、厚労省は非常に細かいところにこだわって、こんなことはフェーズⅣで許可してからやるべきことをやっています。ある薬の事前審査に携わったことがあります。統一教会の集団見合いみたいなかたちでメーカーと機構とが向い合っていました。そしてまさに細かすぎる議論をずいぶんやっている感じがしました。外国で許可されているのに、細かいことのために1年、2年も余計に時間がかかってしまう。くそリアリズムというか、完璧主義すぎるような気がしました。それを何とかしなければいけないと思いました。

ところで、最初にした質問ですが、なぜいままで一つ新しい薬を使うと全部自己負担になってしまうような制度だったのか。お答えにくいでしょうが、お考えになっていることだけで結構ですので、いかがでしょうか。

関野 それに対して明確な答えを持っていませんが、過去の経験から自分が勝手に思っていることがあります。やはり究極は患者さんの安全というか保護になるのだと思います。というのは、保険でカバーできる範囲が決まっていることによって、日本の場合は皆保険ですから、全国どこへ行っても同じ医療が保険のなかで行われることが確保されている。

それに対して、未承認薬などの保険外のものがあるところに混ざってくることによって、それがいいものか悪いものかわからないようなもの、保険のなかで評価されていないものが入り込むことによる患者の不利益があることを排除する。そういう目的ではないかと思っています。これはあくまで私見です。

編集部 では、未承認薬はいいのか。安全性が確認されていないのを個人輸入するのはいいのか。そっちはそのままになっているわけですが、安全性確保が目的なら、そちらのほうを管理すべ

きというお考えは出てこないのでしょうか。

関野 未承認薬の今回のスキームの話ではなくて、本当の意味の未承認薬を個人輸入するということですね。

編集部 多くの問題はそうですが、今回の話という意味では、既承認薬剤の併用薬を個人輸入する場合も同じことは起りうると思います。安全性確保のために使用を制限させようとして保険給付が受けられないようにする、という制度になっているがために、必要な未承認薬の使用は個人輸入で行われることになる。どんなに対策を進めても、個人輸入は決してなくならないと思うのです。そこはそのままでもいいのか。

景山 未承認薬でとくに癌の場合には、患者さんに残された生命の期間が限られていますから、そういう心情を大切にするというのは重要なことだと思います。そういう意味では、追加的治験について私たちがあまりうるさいことばかり言う必要はないのかもしれませんが、それにしてもどうしても治験という言葉が気になります。法的には治験と同じであっても、治験という言葉以外に造語で何か考えつかないですか。

関野 保険との併用を考えたときに、治験でない他に道がないと思います。

景山 法的にはそうですが、治験と同じ法的な位置を持った治験以外の用語を作ったほうが、混乱は少ないのではないかという気がします。

上田 審査の過程を見ながらやっていると、審査の材料になるような試験成績を何と呼ぶか。治験というのはあくまでも承認申請の材料を得るものです。ところが、もう承認が間近だというときにやる治験というのはデータは使えない。といっても全く使えないことはないので、いちおうできるだけまとめて出すということを義務づければ、そういう意味ではある程度の参考資料にはなると思います。

関野 全体的な評価は比較試験でやるにしても、同時並行でやる一般臨床試験のようなものがありますね。それぐらいの見方でとらえることは

できるかもしれないという議論をしている最中です。

景山 試験する前から余計な心配をしなくてもいいのかもしれませんが、治験という限られた集団では有効性が認められる。しかし、追加的治験というような対象を広げた場合にはどうもはっきりしない。そういうことが起きると、その場の判断がかなりむずかしくなるのではないのでしょうか。おそらく治験という限られた集団ではきれいなデータが出ますが、市販後と同じような状況にはじめから置いた場合には、はたして有効であるという成績が得られるかどうか。そのためには膨大なサンプルサイズが必要になってくる。となると、本来の治験と追加的治験を同時に並行して走らせた場合に、同じような時点であるデータが集積されたときの判断というのは、なかなかむずかしい場合もあるように想像されます。

編集部 追加的治験というのは、使いたい人に投与するわけですよね。そのための治験という位置づけでしょう。それを承認のための資料に使うこともあるんですか。

景山 一般臨床試験的な意味合いではあの程度参考にしようということですよ。

編集部 もししないのなら、このデータが明確に出なくてもいいわけですよね。承認のためのデータはちゃんと治験でやるわけですから。

景山 追加的治験というのは患者さんの気持ちをやわらげるプラセボみたいな面もあるわけですよね。安慰剤というプラセボの本来の意味のプラセボです。

関野 結局、有効性を評価するきちんとした比較試験なるものは、患者さんをまさに厳選して、ある程度きれいな系でやらないといけない。いろいろな方をそこに投入するのは無理があります。そうすると、別に走らせるしかないのではないかと思います。

景山 そうすると、やはり治験という言葉はおかしいですね。言葉は変えたほうがいい。おっしゃる意味はよくわかりますが、法的、経済的、保険その他の面では治験と同じような扱いをする別

の用語を考える。

光石 たしかに文末資料2-1で書いている「治験とは」というのは(「2国内未承認薬等の使用について」の二番目の)、いままでの治験とは全然違う定義ですよ。「医療の進歩に活かされるという側面がある」と書いてありますが、これは逆でしょう。たしかにおっしゃるように、治験と言ったら変だといえば変ですね。

栗原 「第二治験」ですかね。(笑)

9. 治験と追加的治験の違い

景山 治験というのは、基本的には自分ではなくて次の患者さんのためにやっているわけですよね。ところが、この追加的治験というのは自分のためにやっている。自分の治療のためにやっている。

光石 使う機会を提供するための方便として、追加的治験と呼ぶだけのことでしょ。方便のような気もする。

編集部 でも、そこに入れるのは非常に少数ですよ。残りの患者が全部入れるぐらいに組むんですか。

関野 できるだけ入っていただく。

景山 いい薬がなければ、私も使ってほしい、私も使ってほしいとなると、みんな使ってもらわねえ。

光石 参加したい者を受け入れる仕組みと書いてありますね。

編集部 希望者は全員ということですよ。でも、先ほど上田先生が言われたように、ある一定の医療機関でないと受診できないということになると制限されますね。

関野 実施施設がどこかというところで、それこそ1施設1患者のところ为全国で1,000も2,000もあつたら、はたしてそれが治験かという無理があると思います。やはりある程度はコアなところ集っていただく必要があるのではないかと考えています。

編集部 治験によっては即座に集まって埋まっ

てしまうみたいなものもあるようですが、要望した人がある程度は入れるということを想定しているんですか。

関野 ええ。そういうことを念頭に、個別の事例ごとにうまく仕組みをデザインできるかどうかだと思います。

上田 未承認薬ですから、安全性の確保というのは、医療機関を限定しないとなかなかむずかしいですね。それは原則として守るように説得してもらいたい。ぼくが審査管理課へ行くと、GCPは少しゆるめられませんかと言われます（笑）企業主導の治験と医師主導の治験、それからこういう補助的な治験とで違ったら、どういうことになるかというのは想像もつかない。だから、柱は1本にしなければいけない。

外国から見ても、日本の治験というのはあんなものかと言われてしまうと困るということで、ICHのGCPにのっとったGCPを作ったわけだから、その原則は守っていただきたい。そのためには、医療機関と担当医師が限定されるのはやむをえない。それでも患者さんはその薬の恩恵に浴することができると思います。

光石 先ほどプラセボと言われたのは、いみじくもそうかなという気がしますね。要するに使いたいという人に提供するチャンスを与えてあげる。それを何と呼ぶかという話です。期間的にはたしかに審査に入る前は治験と言わなくてはいけなし、審査の段階に入ったら安全性確認試験とか何とか名前をつけなければいけないというのはわかりますが、結局はニーズにこたえるということでしょう。

関野 そうです。

光石 本当にそういうことでいいのか。私はこれを使わせてくれと言ったとしても、本当に科学的な立場に立ったら、そんなことをしてもしょうがないというケースもある。科学とか学問の名においてきっちりそれを見極めるのが治験ですよ。

景山 ただ、多少限度はありますが、それはあってもいいと思うんです。私はこれを使いたい

と思って使わずに死んでいくよりは、仮にそれを使って若干命を短くしたとしても、その間の満足度を考えると、後者のほうがかえっていいという面はあると思います。もちろん程度問題ですが、必ずしもそれがあってはいけないかというと、そうではないようにも思います。

関野 抗癌剤の例ですが、いちおう個別に患者さんと話をしたときに、たとえば除外基準に出てくるような明らかにこの薬を使ってはダメなようなケースまで希望するということはない。そこはいちおうわきまえているという話がありました。そこはそれぞれの理解があった上で、今後ずっとやっていくことが可能ではないかと思っています。

編集部 そうすると、一方ではプラセボ対照をやっている、一方で追加的治験が同時にやられているということもありうるわけですね。そうしたら、こっちに行きたいみたいな話が出てこないか。その数人だけが実験台になるという感じがして気の毒ですね。

光石 逆も結果としてありえる。その人だけプラセボになる可能性がある。

編集部 投与されたほうがよかったというケースもあるかもしれない。

光石 それはわからないですね。

関野 1回目の会議のときも座長がおっしゃっていましたが、いろいろな意味でモラルハザードになってはいけない。話は違いますが、企業からみて、こっちのほうが居心地がいいから全部入れるということではおかしくなる。これまでの申請のための治験とは対象患者や実施方法など多くの点が異なるので、申請のための治験はそれとして行い、データがきちんと揃って承認を取る。それによって薬が臨床の場で使われるということが大前提であるということだろうと思います。

景山 治験の選択基準に適合したケースは治験に入っていたかかないといけなんでしょうね。たとえばパフォーマンスステータスがいい人は治験に入ってもらって、パフォーマンスステータスが悪くて治験の選択基準からもれる。しかし、どう

しても使いたい。こういう場合に追加的治験ということになるのでしょうか。

光石 しかし、それは研究という本質のものをやる以上、たとえば治験の場合の選択基準からはずれるような人でも入れるということは、選択基準の一つの要件は満たさないけれども入れるということに、何らかの研究における意味がなければいけないでしょう。ただ使用機会を提供するというのは研究ではないと思います。

上田 それは断るべきだと思います。たとえばオキサリプラチンの場合、「直腸癌や結腸癌で切除不能、進行再発例」とありますね。それしか書いてありませんが、これはかなり厳しいですよ。

光石 除外基準を見ていると、いろいろなものがあります。これとさっきのチャートに出てくる参加したい人にうんぬんというのとちょっと違うなと思うんです。追加的治験の定義が違う。

関野 オキサリプラチンの場合には安全性確認試験の段階です。まして審査がほとんど終わった状況です。実際に承認の内容もこういった患者さんには使わないことをお勧めするようところまで明らかになっていますので、あえてこういった除外基準になったような人を安全性確認試験に入れることは妥当ではないということで、そうになっています。ですから、これは承認されたときの姿が浮かび上がってきたなかでこれができていますから、まだいいですが、申請して間もないものについてデザインするとなると、そこはかなりむずかしくなってきます。

10. 費用の負担と責任の所在

光石 そうすると、結局は費用負担の問題にまた戻ってしまうんですが、追加的治験をやるときに除外基準にあたっているけれども、どうしても使いたいという患者に対して、「じゃあ、あなたが払いますか」と言って使う。こういう仕組みになりますね。

関野 そうです。あとは使うことのリスクも十

分説明していただいた上で、ドクターと話し合ってもらわなければいけない。

光石 そこがまた同意原則の濫用ではないか。患者さんがオーケーしたからいいということで、何でもかんでも説明して「わかった。じゃあ払う」と言ったから全部使う。それも引っ掛かります。

栗原 この場合、管理監督は病院長とか施設長ですか。これをやるということをお届けして、監督するのか。個人の医師ですか。

編集部 病院の許可にならざるをえないのではありませんか。今のところ、たてまえとしては、未承認薬の個人輸入でも全部病院長の許可がいる、ということになっています。

関野 この枠に入ってこない者で、いま言ったように除外でもどうしてもやりたいと言った場合も、ドクターが個人で患者さんとの間で同意して使うということはないわけではないですよ。

編集部 ないことはないです。たくさん使われていますが、原則論は施設許可です。

栗原 原則論は施設許可でしょう。それをきちっとうたわないとだめですよ。そうしないと、もぐりでやってしまう可能性があります。

編集部 そうすると、選択基準が少し広がったという状況を想定していることになって、それは市販後にそうなるかもしれないということなら、そのリスクファクターを拾っていくというデザインをしたほうがいいと思います。

栗原 IRBが必要になります。

編集部 ですから、IRBがリスク管理をするのか、それとも行政がやるのか。有害事象が起こったもののデータの蓄積評価ですが、それとも企業でしょうか。今のところIRBには、未承認薬の使用状況についてのデータは体系的に入ってきませんから、IRBがリスク評価をするとなると、何らかの制度改革が必要です。

関野 まさに審査中にそういった意味合いを持っているので、承認する段階では安全性確認試験で明らかになったような有害事象とかをうまく活用して承認につなげていくということはあると思います。

編集部 やはり結局はそのデータを使うということですね。

関野 そうです。

編集部 使うなら使うで全部使うことにしたら透明だと思います。たとえばこれから中国で臨床試験をやるという話にもなっていくので、そういう臨床試験データを全部公開しろという動きになってきていますよね。世の中に対して透明にする。逆に一般の人でもメタアナリシスをやったりするという状況になっているので、臨床試験データは全部まとめて評価するということになっていかなるをえないのではないかと思います。ですから、治験であろうと、医師主導の臨床試験であろうと、未承認薬剤の個人輸入であろうと、一括して一つの場所にデータが集まる。EUはそうなたし、アメリカもかなり前から制度上はそうなっています。

栗原 IRBで未承認薬の使用について承認する場合は、その責任はいちおう全部施設長が管理監督して、ということになるわけですね。これを追加的治験もしくは安全性確認試験でやった場合には、その評価の責任は誰になるんですか。

編集部 使用の責任は施設長ですが、データの評価は企業であり、行政ということでしょうかね。審査資料として、そのデータを使うのか使わないのか、ということは最初に決めておくのでしょうか。

関野 はじめからこれは使わない試験あるいはデータというものは、たぶんないのだと思います。

編集部 あとから使う、使わないというのはもっと問題なので、最初から全部使うなら使う、使わないなら使わない、と決める以外にないのではないですか。

関野 使うか使わないかといえば使う。その結果が審査の結果に反映されるかどうかというそれは、中身によります。

栗原 明らかに除外基準に該当していても、患者の要望があったからということで使ってしまったという場合は、だれが責任を持つんですか。

編集部 それは試験の外になってしまうから、医師・患者関係の責任ということになります。

栗原 賠償責任は医師になりますか。

編集部 患者に事故があって訴えればそうなりますね。

光石 それはそうですが、基本的には除外基準というものを少しゆるめたのが追加的治験でしょう。あるいは除外基準だけではないですが、普通の治験のプロトコルから見ると、そう厳格に言うて入れないからという人をなるべく参加させるというのが、追加的治験であると理解しましたが、そうでしょうか。

関野 そうです。安全面を除いたかたちでの基準が低いということになるかもしれません。これ以上上げてしまうと安全が確保されないようなところが明らかにわかっている場合は、そこは下げない。

光石 文章だけ読んで言っていますが、有効性のことをないがしろにして安全だけ言うというのも、妙な話だと思うんですよ。もし有効でないならば、時間の浪費ですよ。ぼくもいずれ癌になって末期状態になるかもしれませんが、そのときに医師から「こういうものがあるけれどもやってみますか」と言われたら、たぶん飛びつくだろう。しかし、有効性のデータがないのなら、それこそホスピスにでも行って、あるいはどこかぜひ行きたい旅行に行って、それでおしまいにしようと思うかもしれない。そういうチョイスが奪われてしまいますよね。

上田 そのときは、医者は「こういう場合に使っても効く可能性は5%ですよ」という言い方をしないといけない。だから、「95%は無駄になりますが、それでもやりますか」と聞く。

栗原 医者はそこを言わないんですよ。自分はゴッドハンドだというようなことを言う外科の教授がいました。

光石 そこは上田先生が言うように本当は説明するべきなんだろうが、実際はなかなかそうならない。

上田 インフォームド・コンセントというのは

そのためにある．有効性の見通し，安全性の見通しを正確に科学的に話さなければいけない．それがインフォームド・コンセントです．そこをムニャムニャとやってしまうといけない．だから，こういう話をしたということをちゃんと記録に残しておいてもらって，それでサインしてもらおう．医者は「治癒の確率は5%ですよ」と言った．それでも欲しい，という患者がいるわけです．

光石 治癒の確率が5%というデータがあればそうですが，何にもデータがないとしたら，どうなりますか．

上田 だいたいこういう薬は外国で承認されていますから，ステージ2に使うと何%生存，ステージ3だったら何%生存というデータがある程度あると思うんです．それに似た成績が出るのではないかという期待をする．期待だから本当に同じかどうかわかりませんが，それに基づいて説明する．たとえばステージ5の人に薬をやると，5年生存率は15%だとします．そうすると，やはりそういうことを言わなければいけない．5年生きる確率は15%ですと言う．

栗原 かえって命を縮める可能性もあります．

上田 それはある．

編集部 医療行為のときには，今は医者は常にそういうことを言う，というようなことがテレビドラマなどでは描かれていますよね．でも，治験だったら言うけれども，一般の医療行為ではあまり言わない，というのが現実でしょうか．

栗原 何を言ったかということと，それがちゃんと情報公開されるということが前提です．

上田 だから，患者さんはインフォームド・コンセントにサインするわけです．インフォームド・コンセントにサインしたときに，どういう話を聞いてサインしたかという内容を，どこかに記載しておく．

栗原 病院長なり施設長がそれを全部把握する．

上田 だから，GCPとか，モニタリングとか，そういうものが必要です．ちゃんと話をしたかどうか．そのためにモニターがいる．

編集部 むしろ光石先生の疑問からすると，余命が1カ月延びるかもしれないという抗癌剤か，もしくは緩和療法という選択肢があったときに，緩和療法はどうすれば受けられるのか．そっちのルートがはっきりしていないですよ．

光石 そうですね．ぼくもやはり薬をもつかむ気持ちになると思うんです．そのときに，それは自己責任である．説明を受けて同意書にサインした以上は，それであなたの問題であると処理していく．今そういう方向に向かっているように思うんです．それが一種のアメリカ的な解決法というか，何でもコンセントフォームにサインさせる．

11. 適応外使用の問題

編集部 未承認薬の検討会だから適応外は関係ないんですか．それともこの検討会議である程度議論していくのでしょうか．

関野 プライオリティは未承認薬です．

編集部 適応外はどういうスキームでやっていくのでしょうか．

上田 たとえば小児の薬なんていうのは適応外ですよ．あれはちゃんとした治験を組んで，インフォームド・アセントを取ってやるということと動いています．だから，小児の場合はそういうかたちで解決していくのではないのでしょうか．そのほかの未承認薬はケースバイケースでしょうね．

光石 テーマが少しずつれますが，小児のインフォームド・アセントというのはごまかしだと思えます．インフォームド・アセントなんてありえない．振り仮名を振ってあるような子供用の説明同意書をずいぶん見ましたが，あんなものはわかるはずもない．あるいは非常に大ざっぱなことしか言っていない．あれをもってインフォームされたと言って，主として欧米では子供でもやれるというふうには持っていくつつありますが，診療におけるリスク・マネジメント対策としては分りますが，同意原則に準じることができるという根拠はない．

関野 小児は来年の予算で考えています。小児の場合の本当の意味で適応外というのは、なくはないですが、多くの場合は成人向けの用法・用量が決まっています、子供の場合の用法・用量はドクターのさじ加減で使っていただいているケースが多くなっています。それを少しくリアにしていこうということで考えています。実際は処方実態が何か調べて、どれぐらいの量が適切かというところを、実例に基づいて明確にできないかというところをやりようと思っています。

編集部 使用実態で新適応取得ということを想定していらっしゃるということですか。

関野 いま言ったケースだと、適応についてまでにはいたらないんです。添付文書に、たとえば通常成人には何ミリグラムという書き方に対して、小児の場合はだいたいこれぐらいの量を使った場合にこれぐらいの有効性があるということになります。処方実態が何かでてきた情報をもとに、添付文書に書き込むとか、そういったかたちで対応できるものもあると思います。

編集部 後ろ向きでもデータを出せばいいということになるんですか。

関野 そういうものをできるだけ使って何かできないかということで、やりようとしています。

編集部 何でも治験というよりは、そっちのほうが正常なやり方もしれませんね。ということは、これから前向きに、適応外で使用している実態が本来管理されていくというようなシステムがあったほうがいいですよ。

関野 そうですね。

栗原 薬価でもやるんですよ。キノホルムが子供で多かったのは、ある量以上に投与すれば高い値段がとれたことです。それでいろいろ事故例が出たと聞いています。

光石 癌以外の分野で国内未承認薬がこれだけ問題にされるという分野はあるんですか。

関野 あると思います。いま調べている最中です。

光石 癌の分野では昔から、どうして海外では承認されているのに日本では使えないのかという

議論をしていましたね。それは、メーカーがだいたい海外だからですか。なぜそういうことが起こったのか。あるいは起こっているのか。

関野 去年あたりから抗癌剤については適応外というか、併用療法を中心に具体的に動いてきていますが、その背景には癌の部分は、たとえば承認の内容がある薬を何ミリグラムとか何クールどいうかたちで使うという承認があれば、あとは現場のほうで複数の薬を組み合わせるといって、うまくいったのだと思います。

栗原 うまくいったというか、癌学会は癌だったという話があります。日本の癌治療というのはよくわかりませんが、あまりサイエンティフィックではない面もあるのではないですか。

光石 サイエンティフィックでないとして、逆に、どんどん承認してしまうということも起らないでしょう。

栗原 承認したんですよ。

光石 日本ですか。ゲフィチニブは例外のようにぼくは理解していますが、各国に先駆けて承認したものはあまりないでしょう。だから、日本は癌では国内未承認薬が多い。

それがなぜ起きたのかということ、たとえばヨーロッパなどでもたしかⅢ相までいかないと承認しないんですよ。アメリカはⅡ相までで承認ということで日本と一緒にです。そういう意味では、ヨーロッパのほうが遅れるかもしれませんよね。

関野 承認までの期間ということですか。

光石 ええ。その承認までをサロゲートエンドポイントで早く認めてしまえという流れが、たしかに何年前前にできて、それでずっとやっていますが、今度のように生存率を指標にしていくと変わりないということになって、結局、承認しないということになるかもしれない。そういう意味では、日本の国内未承認というのは、場合によっては正しい場合もありうる。結果論ですが、もちろんそれが正しくない場合もある。そうすると、癌の患者さんの場合にはそういう陳情が多いということなんですか。要するに使わせるという感じの陳情が多いのか。

関野 それですべてではないですが、やはり差し迫った問題として癌があるのだと思います。

12. 癌の場合の問題点と治験

栗原 重複治療のエビデンスというのは少ないのではないですか。外国ではある程度エビデンスがありますが、日本ではあまりないのではないかと。

光石 しかし、要するに癌の分野で併用療法の評価のシステムができていないのではないですか。

関野 臨床ではかなり併用しているケースがありますが、それがレポートというかたちになってあまり出ていないのではないのでしょうか。

光石 そういう意味では、先ほど先生がおっしゃったように、日本では科学的に評価するというシステムが遅れているんでしょうね。

栗原 遅れているのと、しかもがんセンターなどよその病院のレベルと違うんですよ。たとえば虎の門病院などの外科で制癌剤を使っている人たちの使い方は、専門家に批評してもらおうと全然だめと言います。

編集部 がんの臨床研究を組んでいる先生が言っていましたが、多施設研究を組むときに、未承認薬を混合診療で使えないので、結局レセプトをごまかすというか、それが通る施設しか多施設研究に入れないという状況のようです。ですから、そもそも investigational new drug の届出制というのがアメリカやEU にありますが、そういうものがないために、治験ではないものは正規の研究が組みにくいという状況にある。そこが本来問題だろうと思います。アメリカなどは1960年代に日本で言えば対がん10カ年計画のようなプロジェクトが行われて、患者団体もかなり政治的な活動をして、がんの臨床試験を立ち上げていった、というプロセスがあります。併用療法の研究も、クリニカルトライアルがどんどんやられています。患者団体が引っ張って持っていったという経緯があります。

それに対して日本は、国内で未承認の薬剤を1つなり、2つなり、3つなり使ってクリニカルトライアルを組むということ自体が、違法すれすれでやらなければならないという状況だから、癌の研究はやりにくい。癌の先生はそうおっしゃっています。

光石 それこそ、なぜ併用療法の癌の治験をもっとやれるような制度にしないんですか。それを日本でやれば、治験ということでA剤、B剤の併用の比較、AとCとの比較がやれるわけでしょう。

編集部 科研費でやっています。

光石 それを治験というしっかりとした概念のなかに取り込んでやれば、スピードアップも図れるし、国内未承認薬というギャップがそんなに生じなくてすむように思うんですが、違いますか。もう少しそういう基本的なところではっきり直すべきを直してやらないと、いま患者のニーズがあるから、それにこたえるためにというふうにやっていると、治験という制度がせっかくここまで来ているけれども、これがワーストとまた広がって、いったい科学性があるのかないのかもはっきりしないようなことになっていく。その心配もしなければいけないと思うんです。

関野 未承認薬の問題について1月に会議をやらなければいけなかったのですが、そのあといまおっしゃったようなことで、治験というものをどう考えていくか。そこはまたいろいろ検討対象になると思います。

光石 癌の分野では併用の評価をするというのが焦眉の急なのではないですか。現実には併用でやっているんですから、それをちゃんと治験のなかに取り込んで評価して申請させる。そういうことにしてしまえば。

編集部 そうではなくて、治験でないクリニカルトライアルの制度を作ったほうがいいと、私は思います。

光石 もちろんそれでもいいですよ。いまは少なくとも薬事法という法律でしかやっていないから、おっしゃるように治験という枠内になるべ

く持っていった方がいいというお考えで、今回のように追加的治験をやるんでしょう。しかし、それは全体としてみると姑息なやり方だと思いますね。

栗原 先ほどの科研費と言いましたが、科研費というのは非常に使い勝手が悪いんですよね。最近はまだ少しお金が早く出るようになりましたが、昔は3月になってから出るということがありました。too late, too small なんですよね。全部書類を揃えなければいけない。

光石 癌が遅れたという問題ですが、そういう制度設計をちょっと変えるだけでもだいぶ違うんですか。

関野 治験としてやらなければいけない状況にあったかということもあるかもしれませんが、いまはいろいろな併用療法がどんどん薬事法の承認に導入していかないと、医療の場で使えないとい

うことがあって広がってきています。検討会の参考資料の中に抗癌剤の併用療法に関するスキームをつけていますが(資料8)、去年からやっています。それまではそこまで困った状況がなかったのだと思います。

上田 あるいはもしそうしようと思うと、国立がんセンターを3倍ぐらいの大きさにして、医者とか、施設とか、患者数とか、そういうものを3倍にしないと、治験がたくさんできないということなんでしょうね。限られた医師が限られた患者でやっていますからね。

清水 築地のがんセンターではワンフロアが全部治験用のフロアになっていますね。

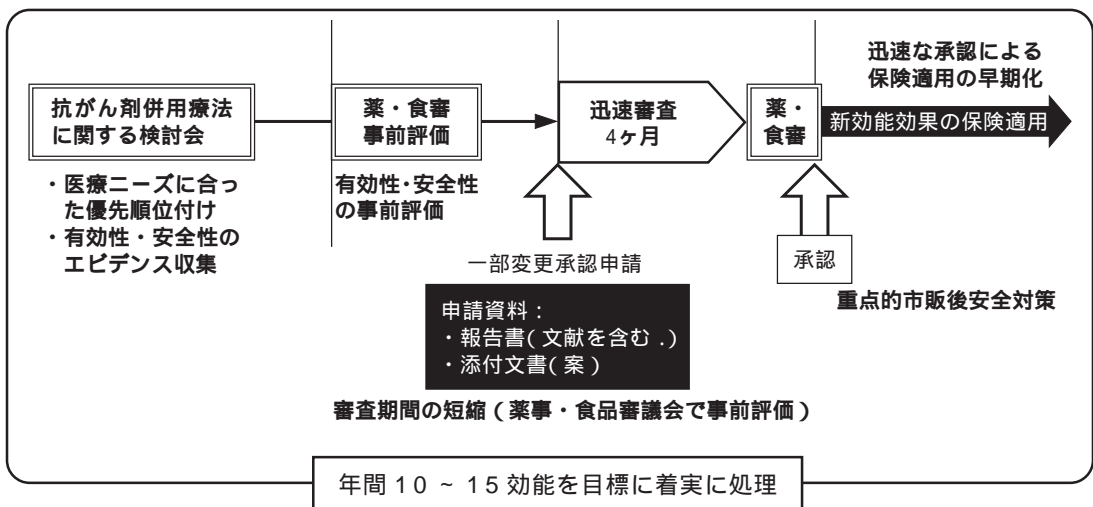
関野 治験ということまでいなくても、十分な臨床成績が集まっているような併用に関しては、文献や症例報告をもとに審査しようという仕組みになっています。

資料8

抗がん剤併用療法の適応拡大の新スキーム

併用療法に係る抗がん剤の適応拡大を早めるため、

- (1)抗がん剤併用療法に関する検討会の設置
 - ①適応拡大の優先順位、
 - ②薬事審査のための有効性・安全性のエビデンスの収集
- (2)薬事承認審査手続きの迅速化(審議会の事前評価の実施と審査期間の短縮)



2005年1月24日開催第1回未承認薬使用問題検討会議配布資料中「参考資料1」を転載

編集部 併用療法はすでに承認されている薬剤の併用ですか。

関野 薬剤自体は承認されているものです。その組み合わせと用量がはたしてどれぐらいかという点が中心です。

光石 承認されている用量よりも量が多かったりしますね。だから、結局はそういうものは治験と無理やり言わなくても、臨床研究なら臨床研究という一つのカテゴリーのなかに入れて、それをきっちり法規制するという方向に行けば、問題は解消すると思います。

編集部 これは二課長通知でも承認できますね。既存のエビデンスでというのは二課長通知になったはずですよ。その場合に、抗癌剤併用療法の検討会で認められた四つの併用療法をすでに55年通知で保険適用ができるはずだということを、医師会で出したみたいですが(文末資料9-1)、それは実際のところはどうなんですか。

関野 去年ぐらいにあらためて、以前と同じ考え方であるというのが出ています(文末資料9-2)(保医発第0709007号 平成16年7月9日)。

景山 ただ、審査の現場が必ずしもそれにのっっていないんですよ。

光石 その考え方というのは現実ではないんですか。こういう考え方が出るようになったということですか。

栗原 55年通知というのは、武見太郎がいわゆる「制限診療」に抵抗して働きかけたようですね(文末資料9-3)。結局あれは、適応症で申請するよりも作用機序で通すようにしろということだったのです。しかし、そのへんのところが非常に微妙で、たとえば分裂病のうつ状態にSSRIを使っているのか。適応ではないのに使うことをとりあえずは認めていると、たとえば分裂病にそういうものを使って悪化する場合もある。やはり適応症に使わなければならないという考え方があります。

編集部 審査会はきちんと見てそう判断しているということですか。

栗原 いや、モードオブアクションで申請していない。適応症で申請しているから、その適応症が違えば当然何でもかんでも通すわけにいかない。

それも各都道府県の懐具合によるわけですよ。進歩系の知事がいた京都府あたりですと、何でもかんでも通したということがあります。医療費が西高東低なんです。

編集部 今度、保険料も都道府県の自治体の裁量でということになっていくようですね。未承認薬問題の検討会で出てきた資料によれば、「二課長通知」による承認もずいぶん増えているようですね(文末資料10-1,10-2)*4。それから、療養担当規則の第20条8に治療指針のことが書いてあって、これに基づく治療指針は昔のものが改訂されていないようですが(資料11)、あれは生きてるのでしょうか。科研費で作った「EBMに基づくガイドライン」というのはどういう関係になるのでしょうか*5。

13. 特定療養費制度の廃止と新しいシステム

上田 時間も迫っていますので、これはぜひというものがあればお出しただければと思います。

光石 特定療養費制度というのは、健康保険法という法律に基づく制度ということになるのですか(資料12)。

関野 そうです。健康保険法の条文でいうと一つあとは大臣告示とか、通知レベルで細かく決めています。

光石 そうすると、特定療養費の対象となるやつをどんどん増やしていけば、いまの根本的な皆

*4 ただし、検討会で資料とされたのは、文末資料2-1の二課長通知本文ではなく、承認された薬剤リスト文末資料2-2のみ。

*5 治療方針についての問題提起は、右の勉強会において議論された内容に基づく。青尾武郎。療担規則(付・混合診療)。第55回くすり勉強会「情報交換会：混合診療と承認外医薬品」(2005.1.8 共立薬科大学)。

資料 11

<p>保険医及び保険医療機関療養担当規則</p> <p>第20条 医師である保険医の診療の具体的方は、前12条の規定によるほか、次に掲げるところによるものとする。</p> <p>(中略)</p> <p>8 次に掲げる治療の治療方針、治療基準及び治療方法は、厚生労働大臣の定めるところによるほか、前各号に定めるところによる</p> <p>イ 性病の治療 口 結核の治療 八 高血圧症の治療 二 慢性胃炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療 ホ 精神科の治療 ヘ 抗生物質製剤による治療 ト 副腎皮質ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン及び性腺刺激ホルモンによる治療</p> <p>(昭36厚令45・昭56厚令37・昭59厚令2・昭60厚令41・平2厚令8・平4厚令7・平6厚令10・平6厚令50・平8厚令6・平10厚令19・平12厚令30・平12厚令127・平14厚令23・一部改正)</p>	
<p>以下、通達等(太字：法令通知検索で閲覧できるもの : 本文未確認 ・：位置づけについて実確認)</p>	
性病	<p>「性病健康診断要領」(昭和23年12月10日予発1615号厚生省予防局長通達)</p> <p>「性病の治療指針」(昭和38年6月7日保発第11号厚生省保険局長公衆衛生局長連名通達)</p> <p>(昭和45年5月30日保発第29号厚生省保険局長通達)</p> <p>・「新たに使用を認められた医薬品の用法、用量等について」(昭和45年5月30日保発第29号厚生省保険局通達)</p>
結核	<p>「結核の治療指針」(昭和38年6月7日保発第12号厚生省保険局長通達)</p> <p>・「新たに使用を認められた医薬品の用法、用量等について」(昭和45年5月30日保発第29号厚生省保険局通達)</p> <p>「結核の治療について」(昭和45年5月30日保発第30号厚生省保険局長通達)</p>
高血圧	<p>「高血圧の治療指針」〔昭和36年10月27日発第73号各都道府県知事あて厚生省保険局長通知、「『社会保険における高血圧の治療指針』(昭和30年8月3日保発第四五号厚生省保険局長通達)を廃止し、別紙のとおり定める」として〕</p> <p>・「新たに使用を認められた医薬品の用法、用量等について」(昭和45年5月30日保発第29号厚生省保険局通達)</p>
慢性胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍	<p>「社会保険における慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍の治療指針」(昭和30年8月3日保発第45号各都道府県知事あて厚生省保険局長通知)</p>
精神科	<p>「精神科の治療指針」(昭和36年10月27日保発第73号各都道府県知事あて厚生省保険局通知)〔「『精神病の治療指針』(昭和32年3月20日保発第18号の2厚生省保険局長、厚生省公衆衛生局長通達)を廃止し、別紙のとおり定める。」として〕</p> <p>・「新たに使用を認められた医薬品の用法、用量等について」(昭和45年5月30日保発第29号厚生省保険局通達)</p>
抗生物質製剤	<p>「抗生物質の使用基準」(昭和37年9月24日保発第42号厚生省保険局長通達)</p> <p>・「新たに使用を認められた医薬品の用法、用量等について」(昭和45年5月30日保発第29号厚生省保険局通達)</p>

脚注5および右文献を参考：ヘルスケア21研究会編著、2004年版 医師・医療機関のための保険診療ルールBOOK：療養担当規則の完全理解と保険診療70カ条、pp67-68。医学通信社、2004年8月刊 ISBN4-87058-256-2。

資料 12

健康保険法（抜粋）

（特定療養費）

第86条 被保険者が、厚生労働省令で定めるところにより、次に掲げる療養を受けたときは、その療養に要した費用について、特定療養費を支給する。

1. 学校教育法（昭和22年法律第26号）に基づく大学の附属施設である病院その他の高度の医療を提供するものとして厚生労働省令で定める要件に該当する病院又は診療所であつて厚生労働大臣の承認を受けたもの（第13項において準用する第65条の規定により、病床の全部又は一部を除いて承認を受けたときは、その除外された病床を除く。以下「特定承認保険医療機関」という。）のうち自己の選定するものから受けた療養
2. 第63条第3項各号に掲げる病院若しくは診療所（特定承認保険医療機関を除く。）又は薬局（以下「保険医療機関等」と総称する。）のうち自己の選定するものから受けた選定療養

11 厚生労働大臣は、第1項第1号の高度の医療を提供する病院若しくは診療所の要件を定める厚生労働省令を定めようとするとき、又は第2項第1号の定めをしようとするときは、中央社会保険医療協議会に諮問するものとする。

保険医療機関及び保険医療費担当規則

（特殊療法等の禁止）

第十八条 保険医は、特殊な療法又は新しい療法等については、厚生労働大臣の定めるもののほか行つてはならない。ただし、特定承認保険医療機関において行う第五条の二第二項に規定する厚生労働大臣の承認を受けた療養については、この限りでない。

（使用医薬品及び歯科材料）

第十九条 保険医は、厚生労働大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法（昭和三十五年法律第四百四十五号）第二条第七項に規定する治験（以下「治験」という。）に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合には、この限りでない。

- 5 2 特定承認保険医療機関は、食事療養及び当該特定承認保険医療機関において高度先進医療として厚生労働大臣の承認を受けた療養その他厚生労働大臣の定める療養に関し、当該療養に要する費用の範囲内において法第四十四条第二項又は第五十九条ノ二第四項の規定により算定した費用の額を超える金額の支払を受けることができる。

保険を変えなくてもすむのでしょうか。それがなぜ理解されないんですか。

上田 基本合意では、特定療養費制度をなくすということになっていますね。

光石 特定療養費制度を廃止するんですか。

上田 廃止します。それを二つの医療システムに変える。一つは「患者選択同意医療(仮稱)」と、もう一つは「保険導入検討医療(仮稱)」です。その二つに分ける。

光石 いまのいわゆる国内未承認医薬の問題でいうと、「保険導入検討医療」に入るんですか。それとも「患者選択同意医療」に入れるんですか。

上田 やはり承認してもらうためにやるのでしょうかからね。

光石 どうしても使わせてくれという患者さんがいたとして、そういう場合に「患者選択同意医療」というのがもしあるなら、これでやろうとするのでないですか。

栗原 それは患者からお金を取るんでしょう。

編集部 患者さんからお金を取るか取らないかの違いですか。

栗原 患者がお金を払ってもいいと同意するんじゃないですか。

関野 保険導入のための評価を行うものが保険導入検討医療です。

栗原 どうせ保険で通るのだから、会社が出しなさいと言うとかなりきついですね。

光石 しかし、保険導入を前提としないものというとは何ですか。

編集部 まだデータがないものです。

栗原 データが揃っていないから患者が使えない。

光石 いずれ保険導入をするけれども、とりあえずという意味ではないんですか。つまりいままでの特定療養費制度というのは、保険を導入するまでの予備軍として制度であったのでしょうか。

上田 基本的にはそうなのですが、その特定療養費制度がどんどん保険に採用されたかという、そうではないんですよ。非常に高度なテクニクのものがあって、それは限られた医療機関だけでやられていた。その医療機関の医者が辞めたら、その高度先進医療がなくなってしまう。だから、高度専門医療が必ずしも保険につながらない。つながるものもありますが、3分の1くらいではないかと思います(資料13)。

光石 だから、医薬品の場合では、保険導入のためということを考えに入れてやるのではないんですか。もし保険導入を前提としないようなものを医薬品でやるとしたら、それはいったい何なのか。

関野 もともと保険になじまない予防薬のようなものがあるかもしれません。

上田 たとえばインフルエンザの注射やワクチンなどで、患者が希望して選択して同意する。

資料 13

高度先進医療

S59 の制度創設以来、165 の医療技術が対象

平成 16 年 12 月現在

165 のうち 58 技術が保険収載、

10 技術が承認取り消し、

97 技術が高度先進医療として承認

特定承認保険医量機関 125

外部専門家による検討体制：67 名に拡充

出典：特定療養費制度の在り方に係る基本的方向性(平 16.12.22)

中協 診療報酬基本問題小委員会

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/12/dl/s1222-12f1.pdf>

光石 そうすると、それはいつまでたっても保険導入しない。

栗原 予防はしません。

編集部 これは混合診療を認めるということですか。

上田 変え方の考え方はこういう紙切れに書いてありますが、これはかなりちゃんとしたものというか、厚労省のちゃんとした考え方ですよ。

関野 ええ。これは公になっています。

上田 じゃあ、特定療養費はやめて保険導入検討医療と患者選択同意医療になる。

関野 未承認の段階だと、保険導入検討医療のほうになります。

光石 患者選択同意医療のほうにもし組み入れられてしまうと、それはいったい何だろうと思わざるをえない。ただ、ある特定の病院で認められていたような特定の先進的な医療は別になる。

編集部 患者選択同意医療というのは、たとえば細胞治療なども入ってくるんですか。

関野 文章編の最後にも「療養の給付と直接関係のないサービスについて、保険診療との併用の問題が生じないことを明確化する。」と書いてありますが、選定療養といわれるものの中の一つで、一定限度までは見るけれども、それから先はたとえばアメニティ的混合医療ということになります。

栗原 事例をあげていただいたほうがいいですね。

関野 保険局のほうで今後具体的にどういうものかということを具体的に整理することになります。

編集部 治験も、今の分類では「選定療養」のほうに入るんですよ。実験的な、新規の薬剤を投与する行為なんですけど、差額ベッドや何かと同じカテゴリになっているのは少々不思議な感じがするのですが、どうしてなのでしょう。これからはどうなるんでしょう。新しい製剤の開発は「患者選択同意医療」ですか。それとも承認申請目的ということは保険導入目指しているの、「保険導入検討医療」のほうになるのでしょうか。

関野 どちらに入れるか今のところはわかりません。ただ、将来の承認があると仮定した場合に、どちらが妥当かというところはあると思います。

編集部 そうすると、言い換えただけで実態は全然変わらないということですね。

光石 ただ、これを医療と言っているのかという気もします。だって、研究ですからね。ですから、これを医療と言ってしまうと、先ほどの診療と研究の区別をごっちゃにしてしまう話だなと思います。

編集部 それはもともと高度先進医療がそうですよね。本来、研究と呼ぶべきものを高度先進医療といっている。

光石 だから、医療という概念をもう少しリファインして使わないといけない。でも、これはもうできてしまっていますからしょうがないですね。

上田 いちばん大事なことは、特定療養費制度を中止する。それを二つに分けたということですよ。その名前がいいかどうか。それがちゃんと分かれるのかも問題でしょう。

関野 たぶんここで想定しているのは、高度先進医療みたいなものが一つ念頭にあるのだと思います。

栗原 この先進医療というのは保険が適用できるんですか。

関野 たとえば臓器移植などは基本診療のところは保険で見て、それ以外のところは自己負担ですよ。

光石 全額自己負担にはしないわけですよ。

上田 移植の部分だけ自己負担で、あとの入院費、検査費は保険診療にする。

光石 ある意味で合理的といえば合理的ですね。

栗原 2階建てなんですね。

光石 この場合の保険導入の保険というのは、民間の私的保険も入っているんですか。これはいわゆる国民保険ですよ。健康保険のことでしょう。

上田 それはそうでしょうね。

光石 だから、保険導入を前提としないものとなっているものについて、民間がどんどん参入してくる可能性はありますね。将来こういうものができてくると、それをやるための民間保険ができてくる。そういうことはありうるんですか。

関野 いまも自己負担分に対する民間保険というのはあります。

編集部 どこまでを患者選択同意医療に入れるかということが、これから始まるわけですね。

14.倫理性と科学性を中心に考える姿勢

光石 そのときにぜひ医療とか使用という言葉の検討をしてほしいと思います。単なる用語の問題ではないかと片付けられてしまっていますが、結局、医療という概念をしっかりと厚労省がやらないと、どこからどこは研究で、どこからどこは診療でということがわからなくなってしまいますよね。それも非常に混乱させると思います。

関野 言葉というのはきちんと使っているようで、時と場合によって違う意味になることがありますね。

光石 ですから、先ほどの治験の定義も全然違いますよね。治験その2ですよ。

関野 医療というのは英語でいうとメディカルサービスになりますか。

編集部 いや、プラクティスではないですか。

関野 プラクティスですか。

編集部 海外の法制度や関連するガイダンスなどでは、プラクティスとリサーチという分け方になっています。

関野 提供するものであることは間違いない。

光石 そうですね。でも、昔のベルモント・レポートだと、プラクティスとリサーチに分けています。

栗原 ぼくは、そうやって厳密に使うということに対しては、非常に悲観的です。ワンフレーズセンテンスの総理大臣がいるでしょう。自衛隊がいるところが安全だと言う。そういう論議でやられたらかなわない。

光石 このへんはたぶん総理大臣は入ってこないですよ。せめて治験の定義はしっかりやらないと、言葉が混乱してきますね。

景山 診療が研究かというのは、以前臨床薬理関係の先生とネット上でだいぶ議論したことがあります。私は一概に区別できないという考え方で、それはフェーズⅠからフェーズⅢにいくに従って徐々に診療の部分の割合が多くなっていく。フェーズⅠは当たり前ですが、抗癌剤ではなくて一般の薬では、まったくのボランティアに使うもので、何ら薬効は期待していないわけですね。それがフェーズⅡ、それからフェーズⅢになる。ですから、徐々に研究的な部分が少なくなるとは言いませんが、かなり診療的な色彩が強くなっていく。

たとえば具体的にいうと、フェーズⅢの500番目の患者さんと発売直後の501番目の患者さんは、どれほど違いがあるのか。そういう見方もあると思います。ただ、臨床試験をやっている方で厳密にとらえている方の場合には、これらのことは認めた上で、やはり違う見方をしています。

光石 たしかにずっと連続的だったらそのとおりだと思いますが、法律というのはそのどこかで区分して、概念としてやらない限りできない。その問題だと思うんです。ことは単に医療をどうするかだけではなくて、法律制度のなかでどう位置づけるかという問題でもあると思います。

編集部 国際的なスタンダードとしては、治療的な要素がどんなに多くの部分を占めていても、研究的な観察方法とか割付方法が含まれていればそれは研究という位置づけになります。治療的研究、ということですね。これはヘルシンキ宣言の東京宣言くらいで常識になった話ではないかと思いますが、世界の常識が日本では未だに非常識ですね。というか、決めたくないという心性が日本のメンタリティとしてあるんじゃないですか。

栗原 ただ、すり替えが行われる可能性があります。たとえば500番目と501番目はそんなに違いがないかもしれませんが、1番目と2番目は違うかということ、実は2番目も1番目である。たとえ

ばジェンナーが自分の子供に種痘を打った。あれは実は第1例ではない。

光石 最初の牛痘の実験は名前のない8歳ぐらいの男の子で、ジェンナーの子ではなかったんですね。それから、たしかに500番目と501番目はほとんど変わらないといえば、そのとおりだと思います。それを全部医療という言葉でくくってしまっていくと、何でもありになる。たとえば民間医療といわれているようなやつも、アメニティがどれかわかりませんが、そういうものに入り込んでくるでしょう。とくにデータがなくても、民間でこういうものをやっているから、それをやらせてくれ。こういう方法もありますよ。あなたが負担するのでいいですか。そうやってやるということがどんどん行われるようになるでしょう。

関野 そこはおそらく今の仕組みと同じで、何らかのかたちできちんとした評価がされた上で、ポジティブにこれはこの中でできるものというかたちの指定のしかたをすと思うんです。そこには何枚かのフィルターが必ずあると思います。

栗原 それは事前登録と情報公開ですよ。先ほど言ったように、羽生教授がゴッドハンドだと言ったら、みんな通ってしまったでしょう。タレントの逸見さんの手術も、善意でやったのでしようが、自分はゴッドハンドだということで進めて、あまり詳しい説明をしなかったのだと思うんです。全部臓器を取ってしまったときのメリット、デメリットを説明しなければいけない。それをたとえば院長なら院長に届け出たかどうか。臨床試験のなかでそういった類似の行為が行われるわけです。

光石 ヘルシンキ宣言32条には、通常認められている診療が尽きたときに、さっきの5%じゃないですが、そういう可能性がある、それをやる自由が医師にはあるということを言っていますよね。あれも結局、メディカルリサーチという概念のなかに入っているはずですよ。やはりリサーチなんです。

編集部 ヘルシンキ宣言は、新しい方法を治療としてやってみて、そこから何か新しい知見が得

られたのであれば、それを今度は研究として計画して組まなければいけない、ということを行っています。これは研究倫理の基本的な考え方ではないかと思うのですが、この基本がなかなか共有されないですね。

光石 そうそう。そういう意味でヘルシンキ宣言は認めている。医の倫理にも裏打ちされなければいけないということですよ。だから、使用の機会を提供するということだけの提案というのは、いったいそれは何だという感じがぼくにはするんです。そもそも、2000年改訂で新しく入った30条は、研究の対象となった人に研究が終了しても有効と証明された方法が入手できるようにしなさい、という原則なんです。そちらのほうからの議論にはならないですね。

上田 それを治験としてやるためのいろいろな条件とか、枠組みとか、そういうものをきちっと決めてもらう必要がありますね。それが有効性と安全性の判定に資する。いずれ役に立つという考え方に立つ。

光石 それを安易に同意原則で処理しないようにしてほしいというのが、ぼくの希望です。同意は最後は必要ですよ。でも、そこへ行く前に国としての責任あるシステムを作った上で、最後にそれでもやりますということでサインする。それはそれでいいと思いますが、そこを飛ばして、サインだけということで正当化するという傾向がある。

栗原 アメリカでそうですね。そのシステムをそのまま導入しつつある。

光石 前に述べたように、アメリカには、無保険者とか、保険のカバレッジの少ない人が何千万人という人はいます。

そういう社会で行われていることを日本に持ってきてやっていいというのは、とんでもない話です。この、世界に冠たる日本の、平等に近い医療を壊さないでやっていくにはどうしたらいいか。いままで厚労省が規制改革会議に対して取ってきたスタンスというのは、そんなに間違っていないと思いますよ。しかし、それに対して、今後制度

を設計するんだというのであれば、あまり姑息なことでもやらないで、もっと基本をしっかりと組み立ててほしいと思います。

上田 ですから、倫理性と科学性を中心に考えるという姿勢ですね。

光石 そうですね。それを忘れてしまうと大変なことになる。

栗原 保険局だけに決めてもらうというと、政治的に揺れ動くのではないですか。

光石 この主務官庁は保険局なんですか。

上田 制度はお医者さん側がやるんですよ。でも、保険局と医政局が協力するという事になっている。

栗原 かなり厳しいことをきちんと書いておかないと、全部お任せということだと、何をやられるかわからないですよ。

光石 医政局と医薬局がもっと中心になってやらないといけない。

関野 今日ご紹介した検討会議は、医薬食品局、医政局及び保険局が主たる所管です。

栗原 肝心なことは丸投げではないほうがいいですよ。

関野 科学的なフィルターを1枚通して、例えばこれは明らかに今使うべきではないという評価がなされるものも仕組み上はある形になります。これからどのような事例に直面していくかわかり

ませんが、一つ一つ、事例に取り組みながら、いろいろな立場の方々の要望に応えるような制度を作っていきたいと思っています。

栗原 そうですね。ぜひがんばっていただきたいと思います。今日は、静かにお話を伺わせていただくということで、このようにご無理をいただいておいでいただいたわけですが、いろいろと言いたいことを言ってしまいました。基本的には、この新しい取組みが、何らかの状況改善に寄与するように、応援したいと思っています。

上田 この問題は、4月までの間に検討会議を毎月行って、切れ目のない治験という制度を動かしていけるかどうか、という点にかかっているわけですね。今日議論したことが、この雑誌が刊行される頃には解決されている部分もあれば、先送りになるという部分もあるだろうと思います。いずれにしても、この段階で勉強させていただいたことは大変有意義でした。関野先生には、ご無理をいただきまして、感謝したいと思います。先生方も、長時間ご議論いただきまして有難うございました。また、状況がみえてきたところでこのような議論の機会を作れたら、と思っています。

付 記

文中「編集部」とあるのは、編集スタッフの発言。

* * *

資料 1

いわゆる「混合診療」問題に係る基本的合意

いわゆる「混合診療」問題については、これまで、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点も踏まえつつ、国民の選択肢を拡げ、利便性を向上する観点から、精力的に議論を進めてきたところである。

本日、この問題について、保険外の負担の在り方を根本的に見直し、患者の切実な要望に迅速かつ的確に対応できるよう、以下のような改革方を講ずることで基本的合意に至った。

これは、「年内に解禁の方向で結論を出す」という総理の方針にも沿ったものである。

1 国内未承認薬の使用について

確実な治験の実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立する。

具体的には、①確実な治験の実施、②医師主導の治験の支援体制の整備、③追加的治験の導入及び④制度的な保険診療との併用の断絶の解消の措置を講じる。

その際、特に、患者の切実な要望に迅速かつ的確に対応する観点から、以下のような措置を講ずる。

患者要望の把握と科学的な評価を行うために新たに設ける大臣設置に係る専門家からなる検討会については、年4回定期的に開催するとともに、必要に応じ随時開催することで、患者要望のある未承認薬の取扱いについては、最長でも3か月以内に結論を出すものとする。

また、米、英、独及び仏で新たに承認された薬については、自動的に検証の対象とすることで、患者の要望に的確に対応し、おおむねすべての事例について、確実な治験の実施に繋げる。

治験において患者に薬剤料等の費用負担を求めるに当たっては、料金が不当に高くないよう、必要な措置を講じる。

2 先進技術への対応について

必ずしも高度でない先進技術を含め、以下のとおり、医療技術の保険導入のための手続を制度化するとともに、その迅速化及び透明化を図る。

医療技術ごとに医療機関に求められる一定水準の要件を設定し、該当する医療機関は、届出により実施可能な仕組みを新たに設ける。

具体的には、

- ・新規の医療技術については、厚生労働省は、医療機関から要件の設定に係る届出がなされてから、原則最長でも3か月以内に、大臣設置に係る専門家会議による科学的評価を踏まえ、①支障なし、②中止又は変更、③保留（期間の延長）、のいずれかを書面により、理由を付して通知することとする。これにより、医療機関から要件の設定に係る届出がなされてから、原則最長でも3か月以内に当該医療技術が実施可能となる仕組みとする。

- ・なお、審査に慎重な判断を要する場合（例えば、遺伝子治療のように倫理上の問題がある場合など）、担当部局の事務処理能力を超える多数の届出により3か月以内での回答が著しく困難な場合など合理的な理由がある場合には、3か月を超える期限を定めることができることとする。

- ・既に要件が設定されている医療技術については、医療機関は、要件に該当する旨の届出を行うことにより実施することができる。

また、将来的な保険導入のための評価を行う観点からも、実施医療機関から定期的に報告を求め、保険導入の適否について検討するとともに、有効性及び安全性に問題がある場合等にあつては、当該医療技術の中止等の必要な指示を行うことができることとする。

3 制限回数を超える医療行為等

制限回数を超える医療行為については、適切なルールの下に、保険診療との併用を認める。ただし、医学的な根拠が明確なものについては、保険導入を検討する。

療養の給付と直接関係のないサービス等について、保険診療との併用の問題が生じないことを明確化する。

4 保険診療と保険外診療との併用の在り方について

「将来的な保険導入のための評価を行うものであるかどうか」の観点から現行制度を抜本的に見直し、「特

定療養費制度」を廃止し、「保険導入検討医療(仮称)」「(保険導入のための評価を行うもの)と「患者選択同意医療(仮称)」「(保険導入を前提としないもの)とに新たな枠組みとして再構成する。

5 改革の手順

まず現行制度の枠組みの中で対応することとし、できるものから順次実施して平成17年夏までを目途に実現する。ただし、国内未承認薬の使用に係る施策については、平成16年度中に必要な措置を講じる。

さらに、現行制度について、「将来的な保険導入を前提としているものであるかどうか」の観点から、名称も含め、法制度上の整備を行うこととし、平成18年の通常国会に提出を予定している医療保険制度全般にわたる改革法案の中で対応する。

以上のような改革は、一定のルールの下に、保険診療と保険外診療との併用を認めるとともに、これに係る保険導入手続を制度化するものであり、「必要かつ適切な医療は基本的に保険診療により確保する」という国民皆保険制度の理念を基本に据えたものである。

また、このような改革により、より分かりやすい制度となるとともに、保険診療と保険外診療との併用に関する具体的要望については、今後新たに生じるものについても、おおむねすべてに対応することができるものである。

平成16年12月15日

厚生労働大臣

内閣府特命担当大臣(規制改革,産業再生機構),
行政改革担当,構造改革特区・地域再生担当

資料 2-1

いわゆる「混合診療」問題について

〔平成16年12月15日〕
厚生労働省

1 基本的考え方

「なぜ、いわゆる「混合診療」の解禁が主張されるのか」という原点に立ち返って考えてみれば、患者の立場から個別に見たときに保険外の負担が過大な事例があり、現行制度では患者の切実な要望に的確に対応し切れていない実態に辿り着く。

この際、保険外の負担の在り方を根本的に見直し、患者の切実な要望に迅速かつ的確に対応できるよう、改革を行うこととする。

2 国内未承認薬等の使用について

国内未承認薬の使用については、「国内で承認されるまでに時間がかかり、欧米で承認されているのに、全額自己負担でないと使えない。」といった患者からの要望がある。

治験とは、国内未承認薬の使用機会の提供と、使用者の安全性の確保を両立させるための仕組みである。さらに、治験には、治験に参加した患者のデータが評価され、その後の医療の進歩に活かされるという側面がある。

国内未承認薬については、確実な治験の実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立することとする。具体的には、①確実な治験の実施、②医師主導の治験の支援体制の整備、③追加的治験の導入及び④制度的な保険診療との断絶の解消の措置を講じるとともに、薬事承認の優先審査等により迅速な保険導入を図る。

(確実な治験実施)

医薬品の臨床使用に当たっては、使用者への未承認薬の使用機会の提供と安全確保との両立が重要であり、未承認薬の有効性、安全性等について、一定の科学的根拠に基づく評価を行うことが必要である。

このため、厚生労働大臣の設置に係る専門家からなる「未承認薬使用問題検討会議（仮称）」を設け、学会・患者要望の定期的な把握と科学的な評価を行うとともに、これを踏まえ、企業の依頼による治験と医師

主導の治験とに振り分け、確実な治験実施に繋げる。

会議は、年4回定期的に開催するとともに、必要に応じ随時開催することで、学会・患者要望のある未承認薬の取扱いについては、最長でも3か月以内に結論を出すものとする。

また、米、英、独及び仏で新たに承認された薬については、自動的に検証の対象とすることで患者の要望に的確に対応し、おおむねすべての事例について、確実な治験の実施に繋げる。

(医師主導の治験の支援体制の整備)

医師主導の治験を適切かつ円滑に実施するため、医師主導の治験に係る相談に積極的に応じるとともに、医薬品を提供する製薬企業に対し、当該治験を行おうとする医師への適切な情報提供を指導するなど実務上の支援を行う。さらに、医師主導の治験に係る必須文書の作成、保存等については、製薬企業の依頼による治験に係るものと併せて、本年10月に既に合理化を図ったところであるが、今後とも、医療現場からの要望を踏まえ、治験医師の負担が過大なものとならないよう、必要に応じ、手続の簡素化等を行っていく。医師主導の治験においては、治験医師が患者に薬剤料等の費用負担を求めることは特に禁止されていないが、現在、これが必ずしも明らかになっていないことから、これを明確化する。

また、現在、治験に係る診療の保険給付の範囲からは、すべての検査及び画像診断並びに当該治験の対象とされる薬物の予定される効能又は効果と同様の効能又は効果を有する医薬品に係る診療が除かれているが、医師主導の治験について保険給付の範囲を拡大することにより、治験医師の負担を軽減する。

なお、治験において患者に薬剤料等の費用負担を求めるに当たっては、料金が不当に高くないよう、必要な措置を講じる。

治験を促進するために平成15年8月に開始された大規模治験ネットワークについて、治験に協力する医療機関の大幅な拡充を図る。また、普及状況が十分でない医師主導の治験については、大規模治験ネットワークをはじめとした各種治験ネットワークを通じて学会や関係団体との連携を強化し、制度の一層の普及啓発

や医師主導の治験に係る患者要望の収集に努めるとともに、患者が主治医を通じて必要な治験に係る情報を入手できるような体制の構築に努める。

(注)大規模治験ネットワークとは、国立高度専門医療センター等の複数の医療機関をネットワーク化し、治験症例数を速やかに確保できる体制の構築を目指すものである。

(追加的治験の導入)

治験開始後に、新たに治験参加を希望する患者に対応するため、追加的治験を導入し、当該患者を受け入れる仕組みを整備する。

(制度的な保険診療との断絶の解消)

関連学会及び患者団体等から要望があり、医療上必要性が高いと認められる医薬品については、薬事法上の承認申請のための治験が終了した後も、主治医と製薬企業との適切な連携の下、承認後の使用実態を想定した新たな安全性確認試験を治験として実施する仕組みを創設することにより、制度的に保険診療との併用の断絶を解消する。

(その他)

なお、『乳がん治療により摘出された乳房の再建術』については、現在、自家組織を使用した皮弁術については保険適用となっているが、シリコンパッド等の人工乳房を使用した形成術については、使用材料が薬事法上未承認であることもあり、保険適用外となっている。

これについては、使用材料に係る治験の実施により保険診療との併用が可能となる途が開かれることとなる。乳がん治療の一環である場合には、保険診療との併用が可能となることから、その旨を明確化することとする。

3 医療技術について

医療技術については、「高度先進医療として認められるまでに時間がかかる。高度先進医療以外の技術については、保険導入のための手続がよく分からない」といった医療現場からの指摘がある。

については、必ずしも高度でない先進技術(体外衝撃波碎石破砕術、腹腔鏡下小腸悪性腫瘍切除術等)について、保険導入の前段階として、保険診療との併用を認

めるとともに、高度先進医療も含め、保険導入手続の透明化及び迅速化を図ることとする。

(必ずしも高度でない先進技術の取扱い)

保険診療と保険外診療との併用を認めるべきであるとの指摘がなされている、『保険未収載の確立された治療法』、『患者の価値観により左右される診療行為』等について、適切なルールの下に併用を認めるため、必ずしも高度でない先進的な医療技術についても、保険診療と保険外診療との併用を認める。

併用が認められるためには、医療技術の有効性及び安全性が確保されていることのほか、保険医療費の膨張を抑える観点から、必ずしも高度である必要はないが、一定程度の先進性があり、効率的であることなどが求められる。このような条件を満たす医療技術については、医療技術ごとに医療機関に求められる一定水準の要件を設定し、該当する医療機関は届出により実施可能な仕組みを新たに設けることとする。

医療技術ごとに実施可能な医療機関の基準を設定するためには、医療技術の科学的評価が必要であり、厚生労働大臣の設置に係る専門家会議を設けることとする。当該会議における検討に当たっては、検討過程の透明性の確保や検討の迅速性に配慮することとする。また、不当な患者負担の増大を防止するために、その実施に当たっては、保険医療機関に対し、関係する事項の揭示、十分な情報提供の下での患者の自由な選択と同意、自費負担に係る徴収額と明確に区分した領収書の交付、実施状況の地方社会保険事務局長への定期的な報告等を求めることとする。

(「一定水準以上の医療機関に包括的に混合診療を解禁すべき」との意見について)

「一定水準以上の医療機関に包括的に混合診療を解禁すべき」という考え方は、医療機関に着目して、「混合診療」を認める範囲を画定するものである。しかし、医療技術ごとに必要な専門性、設備等は異なるため、すべての医療技術に通ずる医療機関の水準を一律に設定することは困難である。

したがって、保険診療と保険外診療との併用を認める範囲については、医療技術ごとに医療機関に求められる一定水準の要件を設定し、該当する医療機関は届出により実施可能な仕組みを新たに設けることが適当である。

このような手法により、約100技術、約2,000医療機関が新たに対象となることが見込まれる。これによ

り、実質的に「一定水準以上」の医療機関への拡大に対応できる上に、医療技術によっては、むしろ広い範囲の医療機関で実施可能となる。

医療機関に着目して範囲を画定した場合には、保険診療との併用サービスの範囲は医療機関の判断で画定されるので、有効性及び安全性は事後的にしか検証されない。事前確認を経ない場合には、安全性に関し、重大な問題を引き起こすおそれがある。一方、医療技術ごとに医療機関の水準を設定した場合には、技術ごとに有効性及び安全性を事前確認できるので、いわば「無理のない」形で対応することを可能となる。

(「医療技術を個別承認する仕組みは、医療技術の進歩に遅れ、かつ不透明」との意見について)

現在の高度先進医療の審査は、医療技術の有効性及び安全性を確認し、かつ、当該技術ごとに医療機関を審査し、承認する仕組みとなっている。この審査に要する期間は、通常1年程度であり、「審査の更なる迅速化や速やかな保険収載が必要ではないか」との指摘がなされている。

今後は、医療技術ごとに一定水準の要件を設定し、該当すれば届出により直ちに実施可能な仕組みとすることにより、相当程度透明化及び迅速化が図られることとなるが、さらに、以下のような措置を講ずることとする。

- ・新規の医療技術について医療技術の科学的評価を行い、医療技術ごとに実施可能な医療機関の基準を設定するため、厚生労働大臣の設置に係る専門家会議を設ける。
- ・新規の医療技術については、厚生労働省は、医療機関から要件の設定に係る届出がなされてから、原則最長でも3か月以内に、大臣設置に係る専門家会議による科学的評価を踏まえ、①支障なし、②中止又は変更、③保留(期間の延長)、のいずれかを書面により、理由を付して通知することとする。これにより、医療機関から要件の設定に係る届出がなされてから、原則最長でも3か月以内に当該医療技術が実施可能となる仕組みとする。
- ・なお、審査に慎重な判断を要する場合(例えば、遺伝子治療のように倫理上の問題がある場合など)、担当部局の事務処理能力を超える多数の届出により3か月以内での回答が著しく困難な場合など合理的な理由がある場合には、3か月を超える期限を定めることができることとする。
- ・既に要件が設定されている医療技術については、医療機関は、要件に該当する旨の届出を行うことに

より実施することができる。

- ・また、将来的な保険導入のための評価を行う観点からも、実施医療機関から定期的に報告を求め、保険導入の適否について検討するとともに、有効性及び安全性に問題がある場合等にあつては、当該医療技術の中止等の必要な指示を行うことができることとする。

(高度先進医療の取扱い)

現行の高度先進医療については、以下のような指摘がなされている。

- ・特定承認保険医療機関の承認要件が厳しく、小規模な医療機関では実施医療機関として承認されない。
- ・実施医療機関として承認された場合であっても、更に個別技術ごとに承認が必要である。

このような指摘についても、医療技術ごとに医療機関に求められる一定水準の要件を設定し、該当する医療機関は届出により実施可能な仕組みを新たに設けることにより、対応が可能である。

なお、当面は、以下のような見直しを行うこととする。

- ・特定承認保険医療機関の承認要件について、医療機関の規模にかかわらず、新しく高度な医療を提供することが可能な医療機関であれば承認を受けることが可能となるように、承認要件を抜本的に緩和する。
- ・また、本年4月からの実施状況を踏まえ、実施医療機関として一度承認を受けたら、個別に技術について承認を経ることなく届出のみで実施できる仕組みについて、医療技術ごとに医療機関に求められる一定水準の要件を踏まえつつ、対象技術を大幅に拡充する。

4 制限回数を超える医療行為について

制限回数を超える医療行為については、「もう1回検査をしてほしいが、全額自己負担でないと、制限回数以上の検査を受けられない」といった患者からの要望がある。

については、『保険適用回数が制限されている医療行為を制限回数以上に行うこと』についても、適切なルールの下に保険診療との併用を認めることとする。ただし、医学的な根拠が明確なものについては、保険導入を検討する。

現在、『ピロリ菌の除菌』、『腫瘍マーカー検査』等に

については、保険適用回数が制限されており、基礎的部分について保険給付を受けながら、制限回数以上にこれを行って患者に負担を求めることは認められていない。これについては、基本的に、保険診療との併用を認めることとするが、制限回数以上の検査を行うことのみを理由として、基礎的部分について保険給付を行うことは認めない。

また、『追加的リハビリテーション』についても、あくまで患者の要望に応じたものであるとの要件を確保しつつ、保険診療と保険外診療との併用を認めることとする。

なお、『医師、看護師等の手厚い配置』の取扱いについては、患者が保険外負担として多額の差額を求められていた付添看護の廃止（平成6年実施、平成9年完全実施）前の状況に戻ることが危惧されることから、慎重な検討が必要である。

これらについても、不当な患者負担の増大を防止するために、その実施に当たっては、保険医療機関に対し、関係する事項の揭示、十分な情報提供の下での患者の自由な選択と同意、自費負担に係る徴収額と明確に区分した領収書の交付、実施状況の地方社会保険事務局長への定期的な報告等を求めることとする。

5 療養の給付と直接関係のないサービス等について

現在、療養の給付とは直接関係のないサービス等について患者から実費を徴収することは、特に禁止されていないものの、『外国人患者のための通訳』など、療養の給付と直接関係のないサービス等に該当するか否かが必ずしも明らかでないものについて、その取扱いについて混乱が生じているのではないかと、この指摘がある。

これを踏まえ、『入院患者に対する検査及び検診』や『予防的処置』についても、療養の給付から独立して行われるものについては、原則として、患者からその費用の支払いを受けることができる旨を明確化することとする。

診療行為に付帯するサービスについても、例えば、『外国人患者のための通訳』については、患者が通訳を用意することを病院が支援するために通訳をあっせんすることは、患者と通訳サービス提供者との間の契約の問題であり、療養の給付とは無関係であることを明確化することとする。

6 改革の手順

提起されている具体的事例については、まずは現行制

度の枠組みの中で対応することとし、できるものから順次実施して平成17年夏までを目途に実現する。ただし、国内未承認薬に係る施策については、平成16年度中に必要な措置を講じる。

さらに、現行制度について、将来的な保険導入を前提としているものであるかどうかといった観点から、名称も含め、法制度上の整備を行うこととし、平成18年の通常国会に提出を予定している医療保険制度全般にわたる改革法案の中で対応することとする。

7 改革の考え方

現在、保険診療と保険外診療との併用が認められている2つの類型については、

- ・ 高度先進医療は高度で先進的な技術に限られ、必ずしも高度でない先進的な技術が対象となっていない
- ・ 選定療養は、現在、13類型が対象となっているが、当初の2類型（特別の療養環境及び前歯部の鑄造歯冠修復等に使用する金合金又は白金合金）に、順次追加していく過程で、患者の快適性に係るもの以外にも性質の異なるものが混在している

といった指摘がある。

については、「将来的な保険導入のための評価を行うものであるかどうか」の観点から現行制度を抜本的に見直し、「特定療養費制度」を廃止し、「保険導入検討医療（仮称）」（保険導入のための評価を行うもの）と「患者選択同意医療（仮称）」（保険導入を前提としないもの）とに新たな枠組みとして再構成する。

具体的には、以下のように位置付けることとする。

- ・ 「保険導入検討医療（仮称）」として、『高度で先進的な医療技術』及び『必ずしも高度でない先進的な医療技術』のほか、従来選定療養に位置付けられていたもののうち『保険導入前の医薬品等を用いた診療』に当たるものを位置付ける。
- ・ 「患者選択同意医療（仮称）」として、従来選定療養に位置付けられていたもののうち『快適性や利便性に係るもの』及び『医療機関の選択に係るもの』に当たるもののほか、新たに『制限回数を超える医療行為』を位置付ける。

このような改革により、より分かりやすい制度となるとともに、保険診療と保険外診療との併用に関する具体的要望については、今後新たに生じるものについても、おおむねすべてに対応することができる。

資料2-2

いわゆる「混合診療」問題について

〔平成16年12月15日〕
厚生労働省

いわゆる「混合診療」問題についての基本的考え方

I この際、保険外の負担の在り方を根本的に見直し、患者の切実な要望に的確に対応

「なぜ、いわゆる『混合診療』の解禁が主張されるのか。」

➡ 現行制度では、患者の切実な要望に的確に対応し切れていない。

患者の立場から個別に見れば、保険外の負担が過大な事例あり。

① 国内未承認薬

「国内で承認されるまでに時間がかかり、欧米で承認されているのに、全額自己負担でないと使えない。」

② 医療技術

「高度先進医療として認められるまでに時間がかかる。高度先進医療以外の技術については、保険導入のための手続がよく分からない。」

③ 制限回数を超える医療行為

「もう1回検査等してほしいが、全額自己負担でないと、制限回数以上は受けられない。」

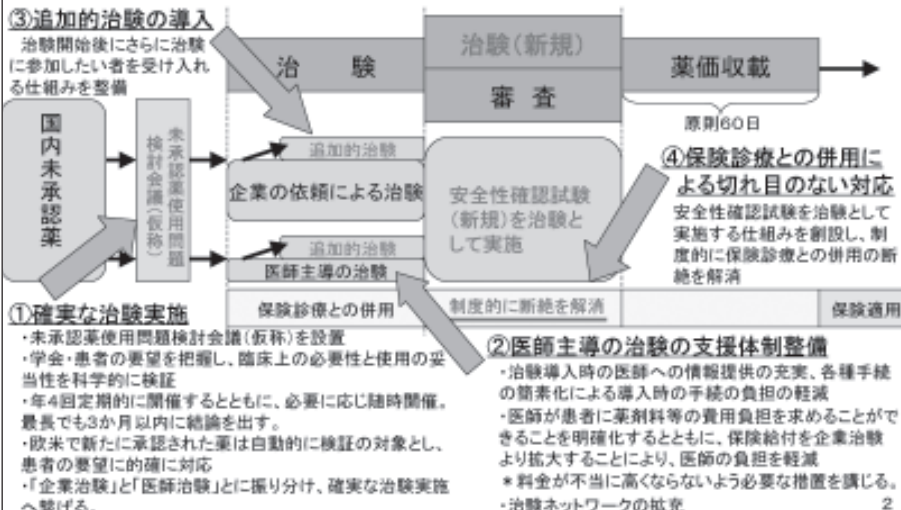
(具体例：腫瘍マーカー検査、追加的リハビリテーション)

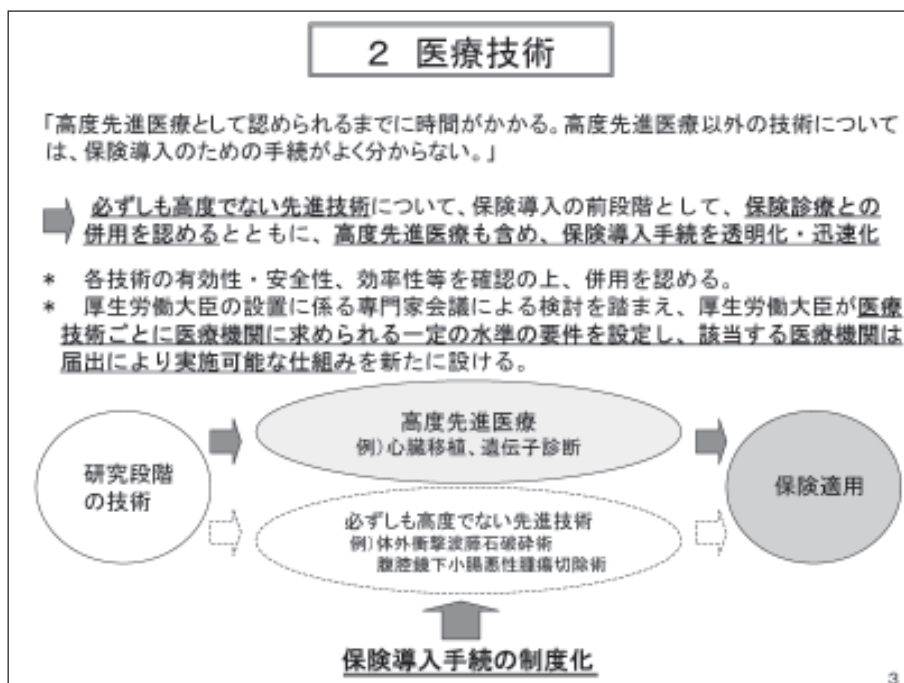
1

1 国内未承認薬の使用

「国内で承認されるまでに時間がかかり、欧米で承認されているのに、全額自己負担でないと使えない。」

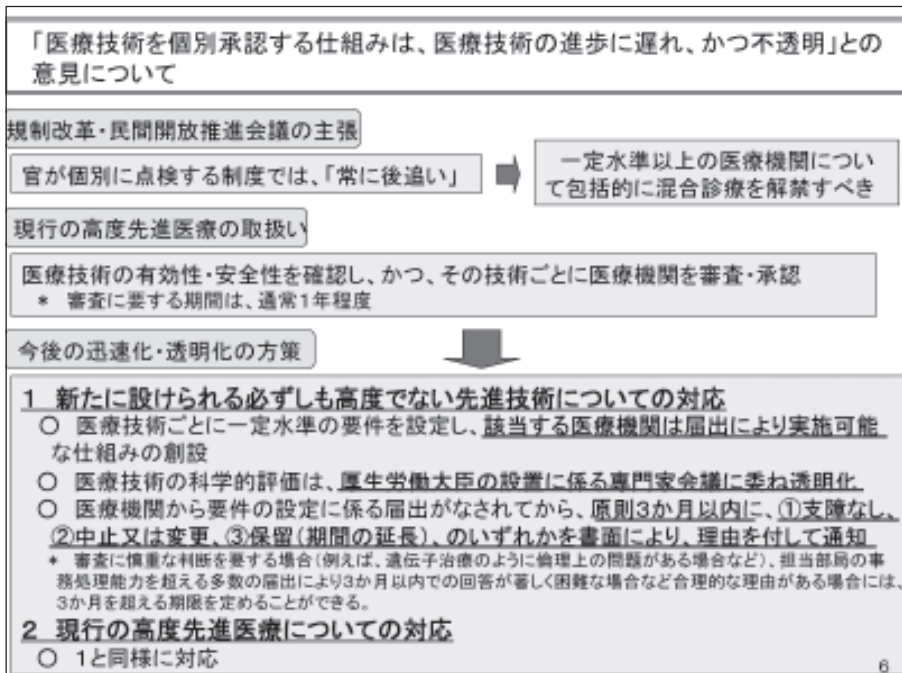
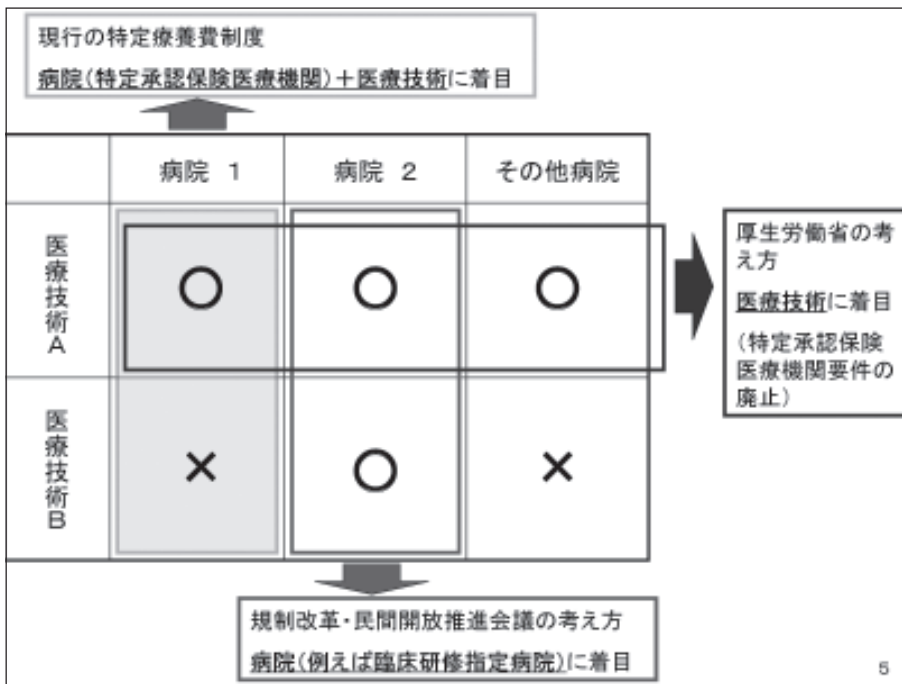
➡ 確実な治験実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立





「一定水準以上の医療機関に包括的に混合診療を解禁すべき」との意見について	
規制改革・民間開放推進会議の考え方	厚生労働省の考え方
<p>「一定水準以上の医療機関に包括的に(=医療技術を問わず)解禁すべき」</p> <p>➡ 医療機関の水準を一律に設定 (例示のあった水準の例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 特定機能病院(全国81病院) ○ 臨床研修指定病院(全国約2,200病院) 	<p>「医療技術ごとに医療機関に求められる一定水準の要件を設定し、該当する医療機関は、届出により実施可能な仕組みを新たに設ける。」</p> <p>➡ 医療機関の水準を医療技術ごとに設定</p>
<p>↓</p> <p>医療技術ごとに必要な専門性、設備等は異なる。</p> <p>すべての医療技術に通ずる医療機関の水準の一律の設定は困難</p>	<p>医療技術ごとに医療機関の水準を設定して、約100技術、約2,000医療機関に拡大可能</p> <p>実質的に「一定水準以上」の医療機関への拡大に対応できる上に、技術によってはむしろより広い範囲の医療機関で実施可能</p>
<p>保険診療との併用サービスの範囲は医療機関の判断で固定され、有効性・安全性は事後検証</p> <p>事前確認を経ない場合には、安全性に関し、重大な問題を引き起こすおそれあり。事後検証方式は無理</p> <p>また、例えば大学病院であれば、本来、研究費で行うべき先端的・学術的診療も、大学病院自らの判断により、保険料財源からの支出を受けながら行うことが可能となってしまう。</p>	<p>医療技術ごとに有効性・安全性を事前確認</p> <p>例えば大学病院であれば、大半の医療技術について、一定水準の要件を満たす。 (いわば、有効性・安全性を確保した上での無理のない解禁)</p>

4



3 制限回数を超える医療行為

「もう1回検査等をしてほしいが、全額自己負担でないと、制限回数以上は受けられない。」(具体例: 腫瘍マーカー検査、追加的リハビリテーション)

➡ 適切なルールの下に、保険診療との併用を認める。ただし、医学的な根拠が明確なものについては、保険導入を検討する。

例) 腫瘍マーカー検査は、月1回に限り算定できる。

《現行》		《見直し後》	
1回目の検査費用	2回目の検査実費	1回目の検査費用	2回目の検査実費
処置等に係る費用	処置等に係る費用	処置等に係る費用	処置等に係る費用
入院基本料等	入院基本料等	入院基本料等	入院基本料等
保険適用	全額自己負担	保険適用	保険診療との併用を認める

* このほか、医療の提供と直接関係のないサービスについては、保険診療との併用の問題が生じないことを明確化 例)外国人患者のための通訳

7

4 規制改革・民間開放推進会議の主張する具体例に対する対応状況

規制改革・民間開放推進会議の主張する具体例	厚生労働省の対応案
抗がん剤等の保険適応外の症例への使用	○ 欧米で承認されている国内未承認薬等について、確実な治療実施に繋げ、保険診療との併用による制度的に切れ目のない体制を確立
保険未収載の医療材料の術中使用	
乳がん治療により摘出された乳房の再建術	○ 医療技術ごとに医療機関に求められる一定水準の要件を設定して対応
保険未収載の確立された治療法	
舌がん摘除後の形成術	○ 必ずしも高度でない先進技術について保険導入の前段階として保険診療との併用を認める。 * これにより約100技術、約2,000医療機関が新たに対象となる。
PPH法による痔治療	
子宮筋腫の動脈塞栓療法	
盲腸ポート手術	
ビロリ菌の除菌、腫瘍マーカー検査の追加実施	○ 適切なルールの下に保険診療との併用を認める。
入院理由とは異なる検査等(患者の希望)	○ 保険診療とは別個のものとして患者負担を求めるサービスであることを明確化
予防的処置	
外国人患者のための通訳	○
医師、看護師等の手厚い配置	△ 今後検討(*)

* 患者が保険外負担として多額の差額を求められていた付添看護の廃止(平成6年実施、平成9年完全実施)前の状況に陥ることが危惧されることから、慎重な検討が必要

8

Ⅱ 改革の手順

- 提起されている具体的事例については、まず現行制度の枠組みの中で対応

↓

できるものから順次実施し、平成17年夏までを目途に実現。ただし、国内未承認薬の使用に係る施策については、平成16年度中に必要な措置を講じる。

- さらに、現行制度について、将来的な保険導入を前提としているものであるかどうかといった観点から、名称も含め、法制度上の整備を行う。

↓

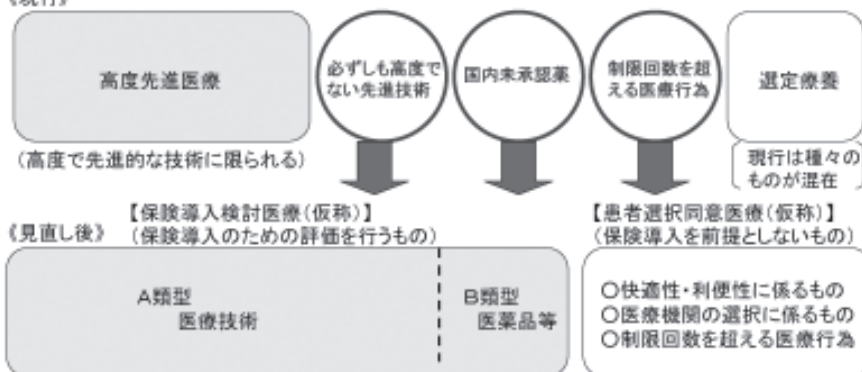
平成18年の通常国会に提出を予定している医療保険制度全般にわたる改革法案の中で対応

9

改革の考え方

- 「将来的な保険導入のための評価を行うものであるかどうか」の観点から現行制度を抜本的に見直し、「特定療養費制度」を廃止し、「保険導入検討医療(仮称)」と「患者選択同意医療(仮称)」とに新たな枠組みとして再構成する。
- このような改革により、より分かりやすい制度となるとともに、保険診療と保険外診療との併用に関する具体的要望については、今後新たに生じるものについても、おおむねすべてに対応することができる。

《現行》



○ 療養の給付と直接関係のないサービス等については、保険診療との併用の問題が生じないことを明確化^⑧

資料9-1

事務連絡(保73)

平成16年8月18日

都道府県医師会社会保険担当理事殿

日本医師会常任理事 松原謙二

薬価基準に記載されている医薬品の適応外投与について

再審査の終了した医薬品を薬理作用に基づいて適応外投与した場合は、いわゆる昭和55年通知(昭和55年9月3日付け保発第51号)に基づいて、審査会の医学的判断によって保険適用の取扱いとなっております。

薬価基準にすでに記載されている医薬品の適応(用法、用量、効能、効果)を拡大する場合において、治験が省略できる医薬品につきましては、患者ニーズに対応する観点から、平成16年1月1日より特定療養費の支給対象となりました。(平成16年1月15日付け日医発第838号(保151)参照)

しかしながら、従前から昭和55年通知に基づき、審査会の医学的判断によって保険適用の取扱いとなっている等、医療現場に混乱が生じることを勘案し、支払基金では「これまでどおりの取扱いとする」旨の通達(平成16年2月13日付け基審発第17号)を发出した経緯があります。

今般、治験が省略できる医薬品で、「一部変更承認を行うことが適当である」と薬事・食品衛生審議会が事前の評価を開始した抗がん剤の併用療法()の取扱いが示されたこと(平成16年5月21日医政発第0521006号、薬食発第0521001号医政局長・医薬食品局長連名通知)に伴い、これらの抗がん剤に係る保険診療上の取扱いが、平成16年7月9日付け保医発第0709007号医療課長通知により、厚生労働省保険局医療課長から支払基金専務理事宛に示されました。

この通知の内容は下記のとおりでありますので、貴会会員、保険担当役員、審査会の先生方にご周知いただきますようお願い申し上げます。

なお、本件につきましては、厚生労働省当局に確認済みの内容であることを申し添えます。

記

- (1) 医薬品の適応外投与は患者ニーズに対応し、患者負担を軽減する観点から特定療養費の対象としたものである。
- (2) しかし、再審査が終了した医薬品を薬理作用に基づいて適応外投与した場合は、昭和55年通知によって、個別事例に則して審査会の医学的判断のもと保険適用の取扱いとなっている。
- (3) 5月21日付けの医政局長・医薬食品局長連名通知に示された抗がん剤の併用療法に係る適応外投与については特定療養費の対象となるが、これらは、すでに昭和55年通知によって、保険適用の取扱いとなっている場合もあり、そのような場合は従前と同様の取扱いとする。

① 乳癌のAC療法(ドキソルピシン、シクロホスファミド併用)に係るドキソルピシンの用法・用量増加(用量拡大)

② 乳癌の骨転移の治療薬(パミドロン酸ナトリウム)の用法・用量増加(用量拡大)

③ 骨・軟部腫瘍に関するイホスファミド、ドキソルピシン単独療法およびその併用療法に係る効能・効果の追加(適応拡大)

④ 小児固形癌に対するイホスファミド、ドキソルピシン、エトポシドの効能・効果の追加(適応拡大)

資料9-2

保医発第 0709007 号

平成 16 年 7 月 9 日

社会保険診療報酬支払基金

専務理事 殿

厚生労働省保険局医療課長

薬価基準に記載されている医薬品の適応外投与について

標記については、患者負担の軽減を図る観点から、一定の要件を満たすものについて選定療養の対象として、本年1月から、薬剤料以外の費用について保険給付が行われているところである。

一方、保険診療における医薬品の適応外投与については、「保険診療における医薬品の取扱いについて」(昭和55年9月3日保発第51号)において、「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」とこととされているところである。

今般、別添「抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取扱い等について」(平成16年5月21日医政発第0521006号、薬食発第0521001号)のとおり、薬事・食品衛生審議会において事前の評価が行われた抗がん剤の併用療法の取扱いについて示されたところであるが、これらの医薬品に係る保険診療上の取扱いについては下記のとおりであるので通知する。

記

- 1 医薬品の適応外投与に係る選定療養は、薬価基準に記載されている医薬品について、薬事法上の承認を受けた用法、用量、効能又は効果と異なる用法、用量、効能又は効果に係る投与に対する患者のニーズに対応し、患者負担を軽減する観点から導入されたものであることから、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については、従来どおり適切に取扱うべきものであること。
- 2 今般、薬事・食品衛生審議会において事前の評価が行われた抗がん剤の併用療法についても、薬理作用に基づいて処方した場合については、既に適切に取り扱われているものであることから、今後とも同様の取扱いとすべきものであること。

事務連絡

平成16年7月9日

地方社会保険事務局
都道府県民生主管部(局)
各 国民健康保険主管課(部)御中
都道府県老人医療主管部(局)
老人医療主管課(部)

厚生労働省保険局医療課

薬価基準に記載されている医薬品の適応外投与について

標記については、本日付けで別添のとおり通知されたところであるので、この取扱いについて遺漏のないよう、関係者に対し周知徹底を図りたい。

なお、「選定療養及び特定療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」第4号の2口に該当する医薬品について(平成16年2月3日事務連絡)に掲載された医薬品についても同様の取扱いとなるので、併せて周知願いたい。

(別添)

医政発第 0521006 号

薬食発第 0521001 号

平成 16 年 5 月 21 日

〔 各都道府県知事
特別区の長
保健所政令市の長 〕 殿

厚生労働省医政局長

厚生労働省医薬食品局長

抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取扱い等について

医薬品は、薬事法に基づき承認された効能・効果、用法・用量に従って使用されることが適当であることから、既承認医薬品に係る適応外の用法・用量、効能・効果については、従来より薬事法上必要な承認を速やかに取得するよう関係者をお願いしてきたところであるが、抗がん剤の併用療法等による適応外使用が生命にかかわる重篤な疾患である「がん」の治療に有効であるため、国内外において有効性及び安全性に関する根拠がある抗がん剤に関して、その適応追加の承認申請及び審査を迅速かつ円滑に行わせることができるよう、本年1月に「抗がん剤併用療法に関する検討会」を医政局及び医薬食品局において設置し、その有効性及び安全性に関する根拠情報を速やかに収集することとしたところである。

「抗がん剤併用療法に関する検討会」においては、がん治療に係る専門家並びに産業界及び厚生労働省の代表者により、抗がん剤の併用療法等に係る有効性及び安全性に関する根拠情報の取扱い等について審議を行ってきたところであるが、今般、別記の抗がん剤の併用療法等に関し、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、当該検討会で収集した有効性及び安全性に関する情報が一定の根拠として適当であると評価されたところである。

については、別記の抗がん剤の併用療法等に関し、その適正使用の推進を通じた安全確保を図るため、下記の点について、貴管下関係医療機関並びに関係製造業者及び輸入販売業者(以下「製造業者等」という。)に対する周知徹底及びご指導方よろしく願いたい。

なお、抗がん剤の併用療法等による適応外使用については、引き続き、その有効性及び安全

性の根拠情報に関する評価を実施するとともに、製造業者等からの別記の抗がん剤に係る一部変更承認申請については優先的に審査を行う予定であるが、その取扱いの詳細については、別途、医薬食品局審査管理課長から通知することとしている。

また、別記の抗がん剤の併用療法等に関する有効性及び安全性の根拠情報については、厚生労働省のホームページ (<http://www.mhlw.go.jp>) に掲載することとしているので参照されたい。

記

第1 有効性及び安全性の評価について

1. 抗がん剤の併用療法等においては、毒性が強い医薬品である抗がん剤等の組み合わせが行われること等から、副作用による死亡等の発生を完全に防ぐことは困難である。また、別記の抗がん剤の併用療法等に関する適応外の効能・効果等については、未だ承認取得に至っていないものである。よって、有効性及び安全性に係る一定の根拠情報があったとしても、単に国外での用法・用量に従うのではなく、個別の患者の状態にあわせた使用量の調整等を行った上で適切に使用するようお願いする。
2. また、従来から「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」には、当該医薬品の適応外の効能・効果、用法・用量に関し、以下のような「医学薬学上公知」該当性のクライテリアの要素を全て満たしているものとして「医学薬学上公知」なものと取り扱ってきたところであるが、別記の抗がん剤の併用療法等については、そうした要素に準ずる一定の根拠はあるものの、必ずしも全ての要素を満たしているものではないことに留意するようお願いする。

- > 無作為化比較試験あり
- > 国際的標準教科書記載あり
- > peer-reviewed journal の総説・メタアナリシスあり
- > 国際的な診療ガイドラインあり
- > 国内での使用実績に関するエビデンスあり

第2 医療機関及び製造業者等による取扱いについて

別記の抗がん剤の併用療法等を行う場合には、患者の安全確保を第一に考え、治療に伴い想定される死亡等の発生を可能な限り未然に防ぐための適正使用の確保が重要であることから、以下の点に注意するようお願いする。

1. 医療機関による取扱い

- (1) 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処置が可能であって、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ものであること。
- (2) 抗がん剤併用療法等に係る抗がん剤の使用上の注意等を熟知し、治療内容や抗がん剤の使用に伴い発生しうる副作用等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こと。
- (3) 重篤な副作用を知った場合には、遅滞なく関係企業又は厚生労働省に報告すべきものであること。また、抗がん剤併用療法等を実施した場合には、その症例の全数把握に努めるべきであること。

2. 製造業者等による取扱い

- (1) 別記の抗がん剤に関する承認を既に取得している場合には、効能・効果、用法・用量に係る承認事項の一部変更承認申請を速やかに行うこと。
- (2) 医療機関からの求めに応じ、安全性確保に係る情報を適切に提供すること。
- (3) 医療機関から報告された副作用情報については、遅滞なく独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告するとともに、当該総合機構及び医療機関と連携し、副作用の解析及び評価を実施すること。

別記

- (1) 乳癌のAC療法（ドキソルピシン、シクロホスファミド併用）に係るドキソルピシンの用法・用量増加（用量拡大）
- (2) 乳癌の骨転移の治療薬（パミドロン酸ナトリウム）の用法・用量増加（用量拡大）
- (3) 骨・軟部腫瘍に関するイホスファミド、ドキソルピシン単独療法及びその併用療法に係る効能・効果の追加（適応拡大）
- (4) 小児固形癌に対するイホスファミド、ドキソルピシン、エトポシドの効能・効果の追加（適応拡大）

保 発 第 51 号

昭和55年9月3日

社会保険診療報酬支払基金理事長 殿

厚生省保険局長

保険診療における医薬品の取扱いについて

保険診療における医薬品の取扱いについては、別添昭和54年8月29日付書簡の主旨に基づき、下記によるものであるので通知する。

なお、医療用医薬品については、薬理作用を重視する観点から中央薬事審議会に薬効問題小委員会が設置され、添付文書に記載されている薬理作用の内容等を充実する方向で検討が続けられているところであるので申し添える。

記

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。

写

昭和54年8月29日

日本医師会長

武見太郎殿

厚生大臣

橋本龍太郎

8月21日付の貴翰に次のとおり回答いたします。

1. 薬効表示について、医学と医師の立場が全く無視され、製薬企業の資料のみによる病名決定で用途が規定されることは誤りでありました。

厚生大臣としては、薬理作用を重視するものであり、能書については、薬理作用の記載内容を充実する方向で改善するよう、薬務局に対し指示いたしました。従って、医師の処方方は薬理作用に基づいて行なわれることとなります。

2. 社会保険診療報酬支払基金においても、これを受けて学術上誤りなきを期して、審査の一層の適正化を図ることとし、また、この点について、都道府県間のアンバランスを生じないように、保険局に対し指示いたしました。
3. 以上により、医師の処方権の確立が保証されるものと考えます。
4. 国民医療の効率化を図るためには、プライマリー・ケアの確立等地域医療の充実が必要であり、また、これとともに、医学常識から極端にはずれた診療等に対して、その是正を強力に進めてまいる所存であります。

研 第 4号
医薬審第 104号
平成11年2月1日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省健康政策局研究開発振興課長
厚生省医薬安全局審査管理課長

適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて

薬事法による製造又は輸入の承認を受けている医薬品であって、当該医薬品が承認を受けている効能若しくは効果以外の効能若しくは効果を目的とした又は承認を受けている用法若しくは用量以外の用法若しくは用量を用いた医療における使用(以下「適応外使用」という。)が行われているものについては、最近の厚生科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである。

これら適応外使用に係る医療用医薬品であって当該適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためには、当該適応外使用に係る効能若しくは効果又は用法若しくは用量(以下「効能又は効果等」という。)について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであることなどから、貴管下関係業者に対し下記のとおり指導方御配慮願いたい。

記

- 1 医療用医薬品について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用について関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。
- 2 次に掲げる場合であって、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能又は効果等が医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に当該効能又は効果等の承認の可否の判断が可能であることがあるので、事前に医薬安全局審査管理課に相談されたいこと。
 - (1)外国(本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。以下同じ。)において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
 - (2)外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
 - (3)公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

資料10-2

適応外使用通知に基づく承認について

これまでに平成11年2月1日付け研第4号、医薬審第104号厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて承認申請がなされ、承認された品目は次のとおり（平成17年1月現在）。

シスプラチン（平成11年12月21日承認）

品目名：

シスプラチン注「マルコ」（マルコ製薬株式会社）

プラトシン注¹⁰ 他

（ファルマシア・アップジョン株式会社）

ブリプラチン注

（プリストルマイヤーズ・スクイブ株式会社）

ランダ注 （日本化薬株式会社）

「小細胞肺癌」及び「骨肉腫」の効能追加。

日本癌治療学会からの要望。

D-ベニシラミン（平成11年12月24日承認）

品目名：

メタルカプターゼ200 （大正製薬株式会社）

「重金属（鉛、水銀、銅）の中毒の解毒」の効能追加。

日本救急医学会からの要望。

カルボプラチン（平成12年7月27日承認）

品目名：

パラプラチン注射液 他

（プリストルマイヤーズ・スクイブ株式会社）

「非小細胞肺癌」の効能追加。

日本癌治療学会からの要望。

オフロキサシン（平成12年8月28日承認）

品目名：

タリビット錠 他 （第一製薬株式会社）

適応菌種として「サルモネラ属」、適応症名として「サルモネラ腸炎、腸チフスラチフス」の効能追加。

レボフロキサシン（平成12年8月28日承認）

品目名：

クラビット錠 他 （第一製薬株式会社）

適応菌種として「チフス菌、パラチフス菌」、適応症名として「腸チフス、パラチフス」の効能追加。

トシル酸トスフロキサシン（平成12年8月28日承認）

品目名：

オゼックス錠75 他 （富山化学工業株式会社）

トスキサシン錠75mg 他（ダイナボット株式会社）

適応菌種として「チフス菌、パラチフス菌」、適応症名として「腸チフス、パラチフス」の効能追加。

アスピリン（平成12年9月22日承認）

品目名：

バイアスピリン錠100mg（バイエル薬品株式会社）

パファリン81mg錠 他 （ライオン株式会社）

「下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制：狭心症（慢性安定狭心症，不安定狭心症，心筋梗塞，虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞）/冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PCTA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制」の効能追加。

日本循環器学会，日本脳卒中学会からの要望。

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

（平成13年3月12日承認）

品目名：

ソル・メドロール40 他

（ファルマシア・アップジョン株式会社）

「気管支喘息」の効能追加。

日本アレルギー学会，日本呼吸器学会からの要望。

メチル酸ネオスチグミン（平成13年3月13日承認）

品目名：

ワゴスチグミン注0.5mg （塩野義製薬株式会社）

「非脱分極性筋弛緩剤の作用の拮抗」の効能追加。

日本麻酔学会からの要望。

スバルフロキサシン（平成13年5月31日承認）

品目名：

スバラ錠100mg （大日本製薬株式会社）

適応菌種として「チフス菌，パラチフス菌」，適応症名として「腸チフス，パラチフス」の効能追加。

ノルフロキサシン（平成13年5月31日承認）

品目名：

バクシダール錠100mg 他（杏林製薬株式会社）
適応菌種として「チフス菌，パラチフス菌」，適応症名として「腸チフス，パラチフス」の効能追加。

硫酸ストレプトマイシン（平成13年8月28日承認）

品目名：

硫酸ストレプトマイシン明治（明治製菓株式会社）
「ベスト」の効能追加。

メナテトレノン（平成14年2月22日承認）

品目名：

ケイツーカプセル5mg，ケイツーN注
（エーザイ株式会社）

「クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症」の効能追加。
日本救急医学会からの要望。

亜硝酸アミル（平成14年3月11日承認）

品目名：

亜硝酸アミル「三共」（三共エール薬品株式会社）
「青酸及び青酸化合物による中毒」の効能追加。
日本救急医学会からの要望。

ダカルバジン（平成14年3月28日承認）

品目名：

ダカルバジン注協和（協和発酵工業株式会社）
「悪性リンパ腫（ホジキン病）」の効能追加。
日本血液学会，日本臨床血液学会，日本癌治療学会からの要望。

アセチルシステイン（平成14年4月11日承認）

品目名：

アセチルシステイン内用液17.6%「センジュ」
（千寿製薬株式会社）

「アセトアミノフェン過量摂取時の解毒」の効能追加。
日本救急医学会からの要望。

バルプロ酸ナトリウム（平成14年9月20日承認）

品目名：

デバケン錠 他（協和発酵工業株式会社 他）
「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」の効能追加。
日本神経精神薬理学会，日本臨床精神神経薬理学会からの要望。

カルベジロール（平成14年10月8日承認）

品目名：

アーチスト錠1.25mg 他（第一製薬株式会社）
「次の状態で，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，利尿剤，ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能追加。

（申請時には通常の申請（優先審査希望）として申請されたが，審査の過程で「適応外通知に基づく申請」に改められた。なお，優先審査希望は認められなかった。）

メサラジン（平成14年10月8日承認）

品目名：

ベンタサ注腸1g（日清キョーリン製薬株式会社）
注腸剤の剤型追加。

日本消化器内視鏡学会及び日本消化器学会からの要望。

（当初，潰瘍性大腸炎に，既承認の内用薬（ベンタサ錠250：潰瘍性大腸炎の効能を持つ）をすりつぶし注腸されていた。）

シトラピン（平成14年11月11日承認）

品目名：

キロサイド注（日本新薬株式会社）

「悪性リンパ腫に対する寛解導入療法」の効能追加。

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

（平成15年7月1日承認）

品目名：

献血ベニロン-I

（財団法人化学及血清療法研究所）

「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加。

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

（平成15年7月1日承認）

品目名：

献血グロベニン-I-ニチャク（日本製薬株式会社）

「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加。

pH4 処理酸性人免疫グロブリン

（平成15年7月1日承認）

品目名：

ポリグロビンN（バイエル薬品株式会社）

「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加。

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

(平成15年7月1日承認)

品目名:

献血ヴェノグロブリン - IH ヨシトミ,
ヴェノグロブリン - IH (株式会社ベネシス)

「川崎病の急性期の大量療法」の用法・用量追加。

エピネフリン(平成15年8月1日承認)

品目名:

エピベン注射液0.3mg(メルク・ジャパン株式会社)

「蜂毒に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療」の効能の新キット製剤。

アルプロスタジル アルファデクス

(平成15年10月17日承認)

品目名:

注射用プロスタンディン(小野薬品工業株式会社)

「動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存」の効能追加。

ジアゼパム(平成15年12月2日承認)

品目名:

ホリゾン注射液10mg(山之内製薬株式会社)

「有機リン中毒,カーバメート中毒によるけいれんの抑制」の効能追加。

メトトレキサート(平成16年1月30日承認)

品目名:

注射用メソトレキサート5mg 他

(日本ワイスレダリー株式会社)

「尿路上皮癌」に対するM-VAC療法の効能追加。

日本泌尿器科学会からの要望。

硫酸ピンプラスチン(平成16年1月30日承認)

品目名:

エグザール注射液10mg

(日本イーライリリー株式会社)

「尿路上皮癌」に対するM-VAC療法の効能追加。

日本泌尿器科学会からの要望。

塩酸ドキシソルピシン(平成16年1月30日承認)

品目名:

アドリアシン注(協和発酵工業株式会社)

「尿路上皮癌」に対するM-VAC療法の用法・用量追加。

シスプラチン(平成16年1月30日承認)

品目名:

プリプラチン注(プリストル製薬株式会社)

シスプラメルク注射液0.05%

(メルク・ホエイ株式会社)

シスプラチン注「マルコ」(マルコ製薬株式会社)

プラトシン注¹⁰ 他(ファイザー株式会社)

ランダ注(日本化薬株式会社)

「尿路上皮癌」に対するM-VAC療法の用法・用量追加。

ホリナートカルシウム(平成16年1月30日承認)

品目名:

筋注用ロイコボリン 他

(日本ワイスレダリー株式会社)

「尿路上皮癌」に対するM-VAC療法の効能追加。

クエン酸フェンタニル(平成16年2月27日承認)

品目名:

フェンタネスト

(三共株式会社)

「硬膜外鎮痛」他の効能追加。

日本麻酔学会からの要望。

アミノフィリン(平成16年2月27日承認)

品目名:

アブニション注15mg

(エーザイ株式会社)

「早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)」の効能追加。

テオフィリン(平成16年2月27日承認)

品目名:

アブネルカット経口10mg(日研化学株式会社)

「早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)」の効能追加。

塩酸ブレオマイシン(平成16年5月31日承認)

品目名:

ブレオ

(日本化薬株式会社)

「胚細胞腫瘍」の効能追加。

日本泌尿器科学会等からの要望。

エトボシド(平成16年5月31日承認)

品目名:

ラステット注

(日本化薬株式会社)

ベプシド注

(プリストル製薬株式会社)

「胚細胞腫瘍」の効能追加。

日本泌尿器科学会等からの要望。

シスプラチン（平成 16 年 5 月 31 日承認）

品目名：

- ブリプラチン注（ Bristol製薬株式会社）
- シスプラメルク注射液 0.05%（メルク・ホエイ株式会社）
- シスプラチン注「マルコ」（マルコ製薬株式会社）
- プラトシン注¹⁰ 他（ファイザー株式会社）
- ランダ注（日本化薬株式会社）

「胚細胞腫瘍」の効能追加。

日本泌尿器科学会等からの要望。

セフトリアキソンナトリウム

（平成 16 年 6 月 22 日承認）

品目名：

- ロセフィン静注用 0.5g 他（中外製薬株式会社）
- 適応菌種として「淋菌」、適応症として「淋菌性咽頭炎等」の効能追加。

塩酸セフェピム（平成 16 年 9 月 16 日承認）

品目名：

- 注射用マキシピーム 0.5g 他（ Bristol製薬株式会社）

「発熱性好中球減少症」の効能追加。

日本血液学会からの要望。

無水エタノール（平成 16 年 10 月 22 日承認）

品目名：

- 無水エタノール注「フソー」（扶桑薬品工業株式会社）
- 無水エタノール注「シミズ」（清水製薬株式会社）
- 無水エタノール注「メルク」（メルク・ホエイ株式会社）

「肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法」の効能追加。

日本病院薬剤師会及び日本病院薬学会からの要望。

三酸化ヒ素（平成 16 年 10 月 22 日承認）

品目名：

- トリセノックス注 10 mg（日本新薬株式会社）

「再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病」の効能追加。

日本血液学会からの要望。

塩酸モルヒネ（平成 16 年 12 月 7 日承認）

品目名：

- 塩酸モルヒネ注射液「タケダ」10 mg 他（武田薬品工業株式会社）
- 塩酸モルヒネ注射液「三共」（三共株式会社）
- 塩酸モルヒネ注射液「シオノギ」10 mg 他（塩野義製薬株式会社）
- 塩酸モルヒネ注射液「タナベ」10 mg 他（田辺製薬株式会社）
- アンベック注（大日本製薬株式会社）

「硬膜外投与及びくも膜下投与」の投与経路追加。

日本癌治療学会及び日本麻酔学会からの要望。

イホスファミド（平成 16 年 12 月 14 日承認）

品目名：

- 注射用イホマイド 1g（塩野義製薬株式会社）

「再発又は難治性の胚細胞腫瘍」の効能追加。

日本泌尿器科学会からの要望。

硫酸ピンプラスチン（平成 16 年 12 月 14 日承認）

品目名：

- エクザール注射用 10 mg（日本化薬株式会社）

「再発又は難治性の胚細胞腫瘍」の効能追加。

日本泌尿器科学会からの要望。

	承認数（有効成分別）
平成 11 年	2
平成 12 年	5
平成 13 年	5
平成 14 年	8
平成 15 年	7
平成 16 年	18
計	45

抗がん剤併用療法検討会からの報告に基づくもの

パミドロン酸二ナトリウム（平成 16 年 11 月 29 日承認）

品目名：

- アレディア注 15 mg 他（日本チバガイギー株式会社）

「溶骨性乳癌骨転移」の効能追加。