**小児心身医学会作成ガイドライン収載薬品と適応外使用への注意事項**  　　　830版

小児心身医学会薬事委員会

　　　　　　　　　　　　薬事委員長　深井善光

　　　　　　　　　　　　薬事委員　藤井　智香子　武内治郎　石崎優子

**要約**

小児心身医学領域で使用されている薬物には，①②③が混在している：

　 ①適応症として添付文書に「疾患名」が記載されているもの

　 ②疾患適応外，または，年齢適応外であるもの

　 ③適応外使用（添付文書に適応症として記載はない）ではあるが，臨床における使用について保険上査定されないもの．

適応外使用（添付文書に記載された適応疾患，適応年齢以外の使用）を行う際は，各医療機関の取り決めに従い「口頭，または，文書での同意」が必要である．保険診療上は適応外使用であっても，十分な科学的根拠があり医学的に妥当と認められたもの，すなわち「五十五年通知の対象薬物」は保険診療においての査定を受けない．しかし「五十五年通知の対象薬物」と認められていても，続いて「公知申請」，「企業治験」，「医師主導治験」のいずれかを経て正式に事承認を受けるまでは適応外使用のままである．したがって，添付文書に記載された「疾患・年齢―薬物」以外の組み合わせ（適応外使用）を含む臨床研究においては『特定臨床研究法』の適用となり，研究実現性がやや厳しくなる．「五十五年通知の対象薬物」と認められても，「医薬品副作用救済制度」の対象とはならないため，重大な有害事象が起こっても国と製薬会社から被害保証されないことを同意取得の際に了承を得る必要がある．

**はじめに**

国内で販売，処方可能な医療用医薬品は厚生労働省が承認したものである．承認後，医薬品の「添付文書」に特定の疾患・症状と医薬品の組み合わせが「適応症」として記載される．一方，既に国内で販売され，処方可能な医薬品であっても，添付文書に記載のない「疾患・症状・年齢と薬物の組み合わせ」はすべて適応外使用となる．一方，適応外使用のままであっても医学的に妥当と思われ，『正式な適応承認』の準備段階にある「疾患・症状・年齢と薬物の組み合わせ」については処方後に健康保険で査定されない．これらの医薬品情報は社会保険診療報酬支払基金が審査しホームページにて公開されている．小児心身症診療で使用される薬は，保険診療上は適応外使用であるが十分な科学的根拠があり医学的に妥当と認められた「五十五年通知の対象薬物」で，保険診療においての査定を受けないものもある．しかし「五十五年通知の対象薬物」と認められても，「医薬品副作用救済制度」の対象とはならないため，重大な有害事象が起こっても国と製薬会社から被害保証されないことを同意取得の際に了承を得る必要があるなどの注意点があり説明責任があることを意識して処方する必要がある．

　注：　本文中の用語において、医療保険に関することには「適用」、薬効に関することでは「適応」を使用する．

**医療用医薬品の承認**

**１．薬事承認と保険適用**

医療用医薬品の承認に関する複雑な仕組みを整理するために，１）正規ルートでの薬事承認，２）既に販売されている薬物の他疾患への流用的な承認，について以下に記載する．

医療用医薬品は第一段階として，①厚生労働省による「薬事承認」を受けることで実費での処方が可能となる．次に，②中央社会保険医療協議会（中医協）により「薬価収載」されることで医療保険制度による「保険適用」となり，保険点数が決定され保険給付が受けられる．その結果，薬剤費を含む診療費は健康保険により3割負担（未就学児は2割負担）となる．さらに小児の場合，保険診療の自己負担分は市区町村による医療費補助制度により「負担金なし」となる場合もある．

**①薬事承認（＝販売承認）**

　製薬会社は販売承認を取得するために，新薬の臨床試験結果などをまとめて厚生労働省に承認申請を行う．医療用医薬品は薬機法（医薬品医療機器法：医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律）などに基づいて，独立行政法人『医薬品医療機器総合機構（PMDA）』において，新薬の資料・臨床試験結果をもとに審査が行われる．次に，PMDAが作成した審査報告書をもとに厚生労働大臣の諮問機関の『**薬事・食品衛生審議会』**で審議され，医薬品としてふさわしいという結論が出た場合，厚生労働大臣による薬事承認（販売許可）が下りる．薬事承認後，添付文書に【薬物と適応疾患・適応年齢】の組み合わせが明記され処方せん発行は可能となる．しかし，この段階では薬品代金は製薬企業の設定価格10割が患者負担となる．

**②保険適用（＝薬価収載と保険給付）**

薬事承認された後，厚労相の諮問機関である中央社会保険医療協議会（中医協）が医薬品の公定価格である薬価を査定する．効能が類似している既存薬の薬価や，企業が算出した原価などを基に薬価が決まり，保険給付の適用となる．未販売の未承認薬が処方可能となるためには，製薬会社による治験申請・治験データ収集，PMDAによる審査，厚生労働省「薬事・食品衛生審議会」による審議，厚生労働大臣による「薬事承認」（製薬会社の設定薬価で販売可能），中央社会保険医療協議会による薬価の査定（類似薬との比較などで価格設定）という手続きを経る必要がある．その後，保険給付による処方が可能となり（２，または3割の自己負担），小児においては保険適用の診療費の自己負担分に対して市区町村の補助がでることも多い．

２．公知申請

①，②以外に，公知申請という治験なしで薬事承認を認める制度もある．これは1999年2月，当時の厚生省が発出した通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第4号・医薬審第104号）に基づき，臨床試験を実施することなく，海外での使用実績や関連論文などのデータ提出で医薬品の適応拡大を承認する制度ができた．この制度は(1)欧米において既に当該適応が承認され，その承認申請資料が入手できる場合，(２)欧米において既に当該適応が承認され，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うる論文等がある場合，（３）公的な研究等により実施されるなど倫理性，科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験成績がある場合などに認められる．しかし，小児心身領域では長年この制度はほとんど利用される事がなく，適応外使用が常態化している．

**既に発売されている薬物の適応外使用，その是正のための取り組み**

**1.未承認薬・適応外薬検討会議**

2010年2月，厚生労働省は未承認薬や適応外薬について公知申請への妥当性を継続的に（積極的に）審議するために適応外使用の解消推進事業，『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』を設立した．同会議では，学会などから要望された未承認薬や適応外薬を審議し，適応外使用でも十分な科学的根拠がある場合，臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく，薬事承認する制度（公知申請）を推進する．つまり，適応外使用に係る効能又は効果等が“医学薬学上公知”と認められる場合，『薬事･食品衛生審議会』で審議し，公知申請であることが確認された場合，続く薬事承認を待たずに「保険適用」が認められる．それに続いて，書類審査だけでは公知申請の条件を満たさないが『臨床上の必要性が高いもの』については，製薬企業に追加の臨床試験を行い保険適用の申請の準備を要請することになっている．ただし，これは製薬企業側に適応拡大の意向（追加治験の費用と薬事承認後の収益との採算性）がないと行われない．製薬企業が治験を行わない場合，医師主導治験（治験費用を企業の代わりに公費でまかなう場合が多い）を行う選択となる．医師主導治験も行わない場合，適応外使用の状態が継続することになる．

**２．五十五年通知**

　適応外疾患への処方の薬剤負担については　①　保険申請後に査定を受け、処方した医療機関が薬価の10割分を負担（査定の判定は地域差あり），　②　自費診療として患者が診療費＋薬価の10割を負担，のいずれかとなる．なお、適法では無いが、虚偽の適応症を冠して保険申請されていることも少なくない。しかし，いずれも処方のハードルが高く，1980年（昭和五十五年）に厚生省（現厚生労働省）保険局長より，『有効性・安全性が確立された医薬品は薬理作用が同じであれば適応外使用の医薬品であっても保険給付の対象とすることを認める』通知が出された．これが「五十五年通知」である．それ以前は，“添付文書にある適応症，適応年齢”以外で処方された場合（いわゆる適応外使用），保険査定を受けるか，保険給付を認めるかについて各都道府県により地域差（保険査定を行う医師の知識や判断の地域差）があった．そこで，①薬事承認され，再審査期間が終了した医薬品，②学術上の根拠と薬理作用に基づく適応外使用が行われている医薬品は保険給付を認めるように全国の社会保険診療報酬支払基金理事長宛に通知された．

現在，「五十五年通知」は「公知申請にかかる事前評価が終了した薬物」として扱われており，「薬事承認上は適応外であっても，保険適応の対象となる」（保険査定を受けない）．適応外使用と五十五年通知の対象疾患への処方についての特徴を表１にまとめた．

五十五年通知の対象薬物は，保険診療においての査定を受けないとはいえ，前述のように「医薬品副作用救済制度」の対象とはならないため，重大な有害事象が起こっても国と製薬会社から被害保証されないことに注意が必要である．このため処方の際には処方医に説明責任がある．また本来処方の同意取得の必要があり，同意書を用意することが望ましい．「医薬品副作用救済制度」の対象外であることに加えて，「今後健康保険での治療が認められないという通知」があった場合についても患者・家族と相談しておくことが望ましい．

**小児心身領域における薬物療法の現状**

起立性調節障害の診療ガイドラインでは薬物療法としてミドドリン塩酸塩（216番）が挙げられているが，これも五十五年通知対象疾患で，薬事承認上は適応外である．その他，チザニン塩酸塩と緊張型頭痛（124番），アメリジウム硫酸塩と起立性調節障害（219番）なども五十五年通知対象疾患であり，社会保険診療報酬支払基金のホームページに審査情報提供事例（薬剤）として挙げられている．

https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/sinsa\_jirei/teikyojirei/yakuzai/index.html

しかし，本学会ガイドライン集に掲載されている薬物の中には，適応疾患でも五十五年通知対象疾患でもないものが多数あり，慎重に処方する必要がある．

**おわりに**

現在，小児心身症診療で用いている薬には適応外使用薬が多く含まれる．これらは五十五年通知対象であったとしても，患者に重大な副作用が生じた場合において『医薬品副作用救済制度』が使えない，適応外使用の薬物、使用する臨床研究は「特定臨床研究」となり倫理委員会での承認のハードルが高くなる，という問題が残されたままである．今後，学会などが協力して適応外使用の是正に取り組むことが求められる．

参考文献：

１）伊藤知美, 漆原尚己, 松嶋由紀子, 他. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において検討された適応外薬の申請形態.　臨床薬理 2015; 46: 233-241.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jscpt/46/5/46\_233/\_pdf, (2024年5月15日)

２）厚生労働省. ”適応外使用の保険適用について”審議会・研究会資料．

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018toj-att/2r98520000018tzy.pdf, (2024年５月１５日)

３）吉野卓史．未承認薬・適応外薬の開発－我が国の現況．日薬理誌 2012; 139: 113-116.

４）厚生労働省．”未承認薬・適応外薬等に関する情報提供のＱ＆Ａ”厚生労働省科学研究成果データベース.

https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2018/181031/201806018A\_upload/201806018A0005.pdf, (2024年５月１５日)

５）厚生労働省．”医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインについて”．2018年

https://www.mhlw.go.jp/content/000359881.pdf, (2024年５月１５日)

表１．適応外使用と五十五年通知について

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | 保険診療   | 医薬品副作用 救済制度  | 臨床研究審査  |
| 疾患の適応外使用  | 査定される （医療機関の負担）  |  ×   | × 「特定臨床研究」  |
| 年齢の適応外使用  | （査定される，されないは地域差）  |
| 55年通知の対象疾患  | ○  |
|   |
| 1. 公知申請による

薬事承認  | ○  | ○  | ○ 臨床研究  |
| 1. 製薬企業治験の追加

を経ての薬事承認  | ○  | ○  | ○ 臨床研究  |
| 1. 医師主導治験の追加を経ての薬事承認
 | ○  | ○  | ○ 臨床研究  |