

抗がん剤併用療法の効能追加等に係る適正使用確保の方策について（案）

1 安全確保の必要性

- (1) 抗がん剤の併用療法等においては、相当毒性の強い部類の医薬品を組み合わせること等から少なからず副作用による死亡等が起こりうるが、単に欧米での用法・用法に従って医薬品を使用することだけではなく、患者の状態にあわせた使用量の調整等も含めて適切な使用を行う必要がある、不適切な使用を行った場合には、副作用による死亡等の事故が起こる可能性が否定できない。
- (2) 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・効果又は用法・用量について「医学薬学上公知」として取り扱うこととしてきた。具体的な「医学薬学上公知」該当性のクライテリアの要素は以下のようであるが、このクライテリアのすべてを満たすものは必ずしも多くないと考えられる。
 - 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
- (3) 患者の安全確保を第一に考え、可能な限り想定される治療関連の死亡等を未然に防ぐための適正使用を確保することが必要。

2 適正使用を確保するための方策(案)

- (1) 緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとでの使用を求める。
- (2) 治療法の内容、副作用、致命的となる症例があること等の本剤のリスクに関する患者への説明と同意の実施。
- (3) 学会を通じた医師等に対する関係企業や国への重篤な副作用の報告等の励行についての啓発。
- (4) その他

3 参考情報

(1) これまでの薬事承認にあたっての適正使用確保に関する事例（別紙参照）

(2) 関係学会の取組みの現状

- ・ 「がん治療学会」の「臨床試験登録医」（約1,000人）
- ・ 「臨床腫瘍学会」の「暫定指導医」（約450人）
- ・ がん治療学会は、毎年1月と10月、臨床腫瘍学会は8月に講習会を実施。

(3) 全国のがんセンター及び診療拠点病院等

- ・ 大学病院など特定機能病院（81施設）
- ・ 全国がんセンター協議会（30施設）
- ・ 地域がん診療拠点病院（※）（87施設）

（※）平成13年8月30日付け健発第865号厚生労働省健康局長通知「地域がん診療拠点病院の整備について」による。

医療機関等の使用制限の事例(薬事承認)

別紙

	効能・効果	警告	重要な基本的注意	承認条件	その他(保険における留意事項、販売規制)
ボトックス注(A型ボツリヌス毒素)	眼瞼痙攣	*眼瞼痙攣及び片側顔面痙攣に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。 *痙攣斜頭に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な頸部筋の解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定しきれない死亡例の報告がある。また、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある]		再審査期間中は、使用症例の全例を登録制として使用成績調査を行うとともに、すべての重篤な有害事象を把握する適切な措置を講じること。 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。	使用上の注意において「本製剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと」とされているので、使用にあたっては十分留意すること。(H9.4.1 保険局医療課長通知)
ピスダイン静注用15mg(ベルテポルフィン)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症	本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。 照射により本剤を活性化させた場合に、視力低下等の高度の視覚障害が誘発されるおそれがあり、回復しなかった症例も認められていることから、本剤による光線力学的療法のリスクについても十分に患者に説明した上で、本治療を施行すること。		1. 本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用されるよう、必要な措置を講じること。 2. 市販後の一定期間は、入院管理により、本剤による光線力学的療法を施行するとともに、使用症例の全例を登録して市販後調査を実施し、視覚障害(視力低下等)、光過敏反応、投与に関連する痛み、心循環器系障害等の有害事象、長期にわたる影響等を適切に検討できるよう、必要な措置を講じること。	「本剤による光線力学的療法についての講習を受け、本剤使用にかかわる安全性及び有効性について十分に理解し、本剤の調製、投与、レーザーによる照射に関する十分な知識・経験のある眼科専門医のみが実施すること」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。(H16.4.23保険局医療課長通知)
アイソボリン(レボホリナート)	レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	レボホリナート・フルオロウラシル療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、臨床試験において本療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、「禁忌」、「慎重投与」の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。			レボホリナート・フルオロウラシル療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、臨床試験において本療法に関連したと考えられる死亡例が認められており、臨床適用上、高度の危険性を伴うことから、緊急時に十分に措置できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、適応患者の選択を慎重に行った上で実施した場合に限り算定できるものである。(H11.8.13 保険局医療課長通知)

医療機関等の使用制限の事例(薬事承認)

	効能・効果	警告	重要な基本的注意	承認条件	その他(保険における留意事項、販売規制)
タキソール注(ドセタキセル水和物)	乳癌、非小細胞肺癌、胃癌	本剤の用量規制因子(Dose Limiting Factor, DLF)は好中球減少であり、本剤の使用により重篤な骨髄抑制(主に好中球減少)、重症感染症等の重篤な副作用及び本剤との因果関係が否定できない死亡例が認められているので、緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。(下記略)			本製剤は、緊急時に十分処置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に使用した場合に限り算定するものであること。(H9. 6. 20 保険局医療課長通知)
アラバ錠(レフルノミド)	関節リウマチ	*本剤の投与において、重篤な副作用(汎血球減少症、肝不全、急性肝壊死、感染症、間質性肺炎等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。			「本剤の投与において、重篤な副作用(汎血球減少症、肝不全、急性肝壊死、感染症、間質性肺炎等)により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること」と記載されているので、使用にあたっては十分注意すること。(H15. 9. 12 保険局医療課長通知)
シンビット注(塩酸ニフェカラント注射剤)	生命に危険のある下記の不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合心室頻拍、心室細動	施設の限定 本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、かつ諸検査の実施が可能で、緊急時に十分対応できる設備・装置を備えている医療機関でのみ使用すること。 患者の限定 他の抗不整脈薬が無効か、副作用により使用できないか、又は心機能が低下しているために使用できない致死的心室性不整脈患者にのみ使用すること。			本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、かつ諸検査の実施が可能で、緊急時に十分対応できる設備・装置を備えている医療機関において使用した場合に限り算定するものであること。(H11. 8. 13 保険局医療課長通知)