**医療行為（医薬品・医療機器）の適応外・未承認使用について**

**倫理委員会に審議申請するときの提出書類ならびに作成時注意事項**

**１　提出書類**

**（１）審議申請書（適応外・未承認　様式第1号）**

**（２）医薬品添付文書、医療機器説明書等**

**（３）治療の根拠となる資料**

**（４）患者等への説明・同意文書**

**（５）その他　関係資料**

**２　注意事項**

**申請にあたっては下記の事項についてお読みいただき、申請書を作成してください。**

**【医薬品・医療機器の適応外・未承認使用の考え方】　申請時に必ずお読みください。**

**【申請医療行為ごとの注意事項】**

**下記のうち、該当項目を読んで申請書の１.～３.を作成してください。**

**①医薬品の適応外使用する場合**

**②医薬品の未承認使用する場合**

**③医療機器の適応外使用する場合**

**④医療機器の未承認使用する場合**

**【共通項目】申請書の４．以降の作成時にお読みください。**

**【補足】**

**申請時には必ずお読みください。**

**【医薬品・医療機器の適応外・未承認使用の考え方】**

医薬品・医療機器の適正使用とは、医薬品医療機器等法（以下「薬機法」）に基づいて添付文書に記載された通りに使用することが原則である。医薬品・医療機器の添付文書は薬機法で定められた唯一法的根拠に基づいた公的文書であり、医療の基準となっている。医師は医薬品・医療機器の使用による医療行為にあたって添付文書を確認する必要がある。

医薬品・医療機器の保険適用は原則として薬機法上の承認が得られ価格収載されたものが対象となる。医薬品・医療機器を薬機法上の適応外使用した際には診療報酬請求を行えないので、原則として診療費は自己負担となる。しかし医薬品の薬理作用に基づく適応外使用の取り扱いについて示された「保険診療における医薬品の取扱いについて」に則り、添付文書の効能・効果、用法・用量に記載されている使用法でなくても、医薬品の薬理学的な作用から、ある疾患に対し当該医薬品を使用することが医学・薬学上妥当であると判断された場合には社会保険診療報酬支払基金により健康保険償還対象とされ、薬機法上の適応がなくても診療報酬請求において査定の対象とされない医薬品がある。医療機器についても同様に考えられる。

一つの症例について複数の治療法が存在する場合には、原則として、その患者の病態などを最も把握している現場の医師が、合理的な裁量のもとに対処法を選択して実施することが認められている。実際の医療の場においては薬機法や保険診療において認められていない医療行為であっても，他に治療法がない場合やその状況において最善の策と考えられる場合には、医師の裁量により、未承認や適応外の医薬品や医療機器の使用を行うことがある。添付文書に記載されていない効能・効果を期待した適応外使用にあたるものであった場合に、医薬品・医療機器の使用を含め、医師が行う治療の内容は、その性質上医師の合理的裁量にゆだねられていることなどから、適応外使用であるという一事をもって、直ちに注意義務違反になるものではない。

一般に医薬品・医療機器の適応外・未承認使用する際には、研究（的診療）としての位置づけとなり、臨床研究として使用するにあたっては，倫理委員会の承認を得たうえで、患者（あるいは親権者）の同意や承諾を得なければならない。

医薬品・医療機器の適応外・未承認の臨床研究を合法的に行うには、評価療養制度を利用した医師主導治験や先進医療として実施する方法があり、制度を用いて臨床研究を行うことが望ましい。しかし承認を得るには多くの困難がある。

当該医薬品・医療機器を適応以外の場面で使用する場合、その安全性が医薬品・医療機器の承認の過程において、検証、確認されているわけではない。添付文書の記載は、承認された効果・効能に対して有効性および安全性が実証されていることを記載したものであって、それ以外の効能・効果についての有効性および安全性について言及したものではない。したがって、適応外使用の場面では、添付文書に記載された用法・用量の範囲で使用したとしても、それは必ずしも当該使用の安全性などを示す根拠にはならないものと考えられる。添付文書に禁忌とされた医薬品・医療機器の使用法は健康被害のリスクが高いため避けられねばならないのが原則である．適応外・未承認の医薬品・医療機器は薬機法上の承認を受けた医薬品・医療機器でないので，当該使用の安全性などについての根拠を念頭に置き、使用方法や副作用への対処などにつき、適応内使用よりも慎重に検討、実施ならびに報告がなされなければならない。

医療過誤の争点の中で、医師の「裁量」「裁量権」は医療水準を基準にして事後的に医療行為の注意義務違反の有無を判定し、法的責任を問えるか問えないかを仕分けする法的な概念である。「注意義務は有害事象の予見可能性と回避義務を意味する」と言われ、ある行為をするにあたって要求される一定の注意を払うべき法的義務を指し示す。医師は、医療水準を基準にした注意義務の範囲内で裁量権を持っていることになる。すなわち、診断や治療法を含めた医療行為が医師の裁量権の範囲とみなすことは、医療水準に基づいて注意義務違反がなかったことを意味する。一方、医療水準を基準にして事後的に注意義務違反が存在し，それに伴い患者の生命・身体に重大な損害が生じれば，医師の裁量権の逸脱として違法行為となると考えられる。

医師の裁量により、医薬品・医療機器の適応外・未承認使用した際に、健康被害等の問題が生じた場合にはすべての責任を負うことになる。医薬品・医療機器の適応外・未承認使用にあたっては、医師の裁量権の逸脱として違法行為となるリスクが常に伴うことを認識しておかねばならない。

したがって、医薬品・医療機器の適応外・未承認使用した医療行為については、倫理委員会での審議を必要とし、適応内使用よりもわかりやすく、慎重な患者・家族への説明と同意取得が必要である。

**【申請医療行為ごとの必要書類ならびに注意事項】**

**①医薬品の適応外使用する場合**

１．申請する医療行為の内容と実施方法

申請する医療行為の名称とその内容をわかりやすく記載してください。

内容については、現在当該医療行為に使用する医薬品の保険適応となっている疾患・病態と用法・用量を添付文書から抜粋し、当該医療行為の内容をわかりやすく説明してください。次に、申請する当該医療行為の対象となる疾患・病態と医薬品の用法・用量を記載し、当該医療行為に使用する医薬品が適応外となっている理由・根拠を説明してください（例　稀少疾患のため治験されていない、適応外の疾患・病態のため副作用として○○の発症するリスクがある、適応用量を超過する、等）。

２．当該医療行為に使用する医薬品が適応外にもかかわらず、当該医療行為を行う理由・根拠と有効性、安全性

適応外となっている理由・根拠が疾患・病態である場合には、対象とする疾患・病態の特性と適応となる疾患・病態の特性との比較により当該医療行為を行って良いとする理由・根拠を合理的に説明し、対象とする疾患・病態に当該医療行為を行う際の有効性、安全性を説明してください。適応外となっている理由・根拠が用法・用量である場合には、使用する用法・用量を必要とする理由・根拠とその用法・用量により当該医療行為を行って良いとする理由・根拠を合理的に説明し、使用する用法・用量により当該医療行為を行う際の有効性、安全性を説明してください。

３．医薬品の適応外使用する当該医療行為を行う根拠となる資料とその分類、医薬品の適応外使用する当該医療行為に関連するガイドライン、成書、論文、学会発表、その他の資料を提示してください。

**②医薬品等の未承認使用する場合**

１．申請する医療行為の内容と実施方法

申請する医療行為の名称とその内容をわかりやすく記載してください。

内容については、申請する当該医療行為の対象となる疾患・病態と医薬品の用法・用量を記載し、当該医療行為の内容をわかりやすく説明してください。次に、申請する当該医療行為に使用する医薬品が未承認となっている理由・根拠を説明してください（例　稀少疾患のため治験されていない、国内の実績がない、他の同等作用医薬品が適応となっている、等）。

２．当該医療行為に使用する医薬品が未承認にもかかわらず、当該医療行為を行う理由・根拠と有効性、安全性

未承認となっている理由・根拠があるにもかかわらず、当該医療行為を行って良いとする理由・根拠を合理的に説明し、対象とする疾患・病態に当該医療行為を行う際の有効性、安全性を説明してください

３．医薬品等の未承認使用する当該医療行為を行う根拠となる資料とその分類

医薬品等の未承認使用する当該医療行為に関連するガイドライン、成書、論文、学会発表、その他の資料を提示してください。

**③医療機器の適応外使用する場合**

１．申請する医療行為の内容と実施方法

申請する医療行為の名称とその内容をわかりやすく記載してください。

内容については、現在当該医療行為に使用する医療機器の保険適応となっている疾患・病態と医療機器の使用方法を添付文書から抜粋し、当該医療行為の内容をわかりやすく説明してください。次に、申請する当該医療行為の対象となる疾患・病態と医療機器の使用方法を記載し、当該医療行為に使用する医療機器が適応外となっている理由・根拠を説明してください（例　稀少疾患のため治験されていない、適応外の疾患・病態のため合併症として○○の発症するリスクがある、等）。

２．当該医療行為に使用する医療機器が適応外にもかかわらず、当該医療行為を行う理由・根拠と有効性、安全性

適応外となっている理由・根拠が疾患・病態である場合には、対象とする疾患・病態の特性と適応となる疾患・病態の特性との比較により当該医療行為を行って良いとする理由・根拠を合理的に説明し、対象とする疾患・病態に当該医療行為を行う際の有効性、安全性を説明してください。適応外となっている理由・根拠が医療機器の使用方法である場合には、適応外となる医療機器の使用方法を必要とする理由・根拠と適応外となる医療機器の使用方法により当該医療行為を行って良いとする理由・根拠を合理的に説明し、適応外となる医療機器の使用方法により当該医療行為を行う際の有効性、安全性を説明してください。

３．医療機器の適応外使用する当該医療行為を行う根拠となる資料とその分類

医療機器の適応外使用する当該医療行為に関連するガイドライン、成書、論文、学会発表、その他の資料を提示してください。

**④医療機器の未承認使用する場合**

１．申請する医療行為の内容と実施方法

申請する医療行為の名称とその内容をわかりやすく記載してください。

内容については、申請する当該医療行為の対象となる疾患・病態と医療機器の使用方を記載し、当該医療行為の内容をわかりやすく説明してください。次に、申請する当該医療行為に使用する医療機器が未承認となっている理由・根拠を説明してください（例　稀少疾患のため治験されていない、国内の実績がない、他の同等作用医療機器が適応となっている、等）。

２．当該医療行為に使用する医療機器が未承認にもかかわらず、当該医療行為を行う理由・根拠と有効性、安全性

未承認となっている理由・根拠があるにもかかわらず、当該医療行為を行って良いとする理由・根拠を合理的に説明し、対象とする疾患・病態に当該医療行為を行う際の有効性、安全性を説明してください。

３．医療機器の未承認使用する当該医療行為を行う根拠となる資料とその分類

医療機器の未承認使用する当該医療行為に関連するガイドライン、成書、論文、学会発表、その他の資料を提示してください。

**【共通項目】**

４．代替法となる医療行為

（１）代替法となる医療行為の有無と代替法の内容

保険適応である代替法となる医療行為の有無を記載してください。

保険適応である代替法にデメリットがあるとしても、その代替法と比較することが要請されるため、可能な限り代替法が有ると記載し、その内容をわかりやすく説明してください。

（２）代替法となる医療行為との比較におけるメリット・デメリット

保険適応である代替法と医薬品・医療機器の適応外・未承認使用する当該医療行為との比較により、当該医療行為のメリット・デメリットを説明してください。

（３）代替法となる医療行為との比較により、当該医療行為が最善と考える理由

前述のメリット・デメリットを考慮して、医薬品・医療機器の適応外・未承認使用する当該医療行為が最善の医療行為と考える理由を説明してください。

５．当該医療行為を行った際の安全性、注意義務

医薬品・医療機器の適正使用とは、薬機法に基づいて添付文書に記載された通りに使用することが原則です。医薬品・医療機器の添付文書は薬機法で定められた唯一法的根拠に基づいた公的文書であり、医療水準の基準となっています。したがって医薬品・医療機器の適応外・未承認使用する場合、一般的には当該医療行為の安全性は検証、確認されていないと考えられることになります。したがって、対象となる疾患・病態が適応外である場合には、添付文書に記載された用法・用量の範囲で使用した際にも安全性を示す根拠にはならないと考えられます。当該医療行為を行う際に、通常添付文書に記載されている「使用上の注意」を含めて、起こり得ることが考えられる副作用・有害事象・合併症の種類を列記し、その副作用・有害事象・合併症を回避するための注意事項を、当該医療行為あるいは類似した医療行為に使用する医薬品・医療機器の添付文書に準じた内容で説明することが求められます。

（１）当該医療行為に関連する副作用・有害事象・合併症

副作用・有害事象・合併症を列記してください。

（２）当該医療行為の期間中ならびにその後の注意事項、モニタリング方法

副作用・有害事象・合併症を回避するために、当該医療行為の期間中とその後の期間で行う必要のある注意事項とモニタリングの方法について説明してください。

６．当該医療行為の有効性と安全性、リスクとのバランス

「４．の３）代替法となる医療行為との比較により、当該医療行為が最善と考える理由」で行った検討と、「５．当該医療行為を行った際の安全性、注意義務」で行った検討を統合して、当該医療行為が列記した副作用・有害事象、合併症のリスクに対して、列記した注意義務を遵守することにより、リスクを低下させ、適応のある代替法に比して有効性が高いことを説明してください。

７．医療行為の費用負担

当該医療行為の費用負担について申請者の考え方を説明してください。

８．医療事故・健康被害が発生した場合の対応、費用負担

当該医療行為を行い医療事故・健康被害が発生した場合の診療体制と費用負担について申請者の考え方を説明してください。

薬品についての例：適応外・禁忌使用の薬物により発生した副作用については、国の副作用救済制度の対象外となります。副作用による健康被害の治療に係る費用は、ご加入の公的健康保険を利用します。等

９．患者・家族に対する説明の内容および同意の取得方法

患者・家族に対しては、原則として文書による説明と同意取得を行います。適応内使用よりもわかりやすくかつ慎重に説明しなければならないと考えます。

（１）病名、病歴

例：あなたの病名は・・・です。現在の状態は次の通りです。

（２）当該医療行為が医薬品・医療機器の適応外・未承認使用すること

（３）適応外・未承認の理由・根拠

（４）適応外・未承認にもかかわらず、当該医療行為を行って良いとする理由・根拠

（５）代替法となる医療行為について

（６）当該医療行為を行った際の安全性、注意義務について

（７）医療行為の費用負担について

　（８）医療事故・健康被害が発生した場合の対応について

　（９）同意と同意の撤回について

例：本治療を受けるかどうかについては、よく考えていただき、あなた自身の自由な意思でお決めください。本治療を受けることに同意された後、もしくは本治療が始まった後でも、いつでも同意を取り下げることができます。もし、お断りになっても、あなたのこれからの治療に差し支えることは一切ありません。

　（10）その他

（11）問い合わせ窓口

　（12）説明年月日、説明者氏名

１０．その他

その他に記載事項があれば、記載してください。

**【補足】：申請書における、定義、リスク分類、クラス分類について**

１．医薬品の適応外・未承認使用の定義

　（１）医薬品の適応外・未承認の定義は表１の通りとする。

表１ 医薬品の適応外・未承認使用の定義

|  |  |
| --- | --- |
| 分類 | 該当する医薬品 |
| 医薬品の適応外使用 | ①添付文書上に記載のない適応症に対する医薬品の使用  ②添付文書上に記載のない用法用量での医薬品の使用  ③院内製剤（クラスⅠ，クラスⅡ，クラスⅢ） |
| 医薬品の未承認使用 | ①国内国外未承認薬  ②国内未承認薬，輸入医薬品  ③院内製剤（クラスⅠ，クラスⅡ，クラスⅢ）  これらのうち当院において初めて使用するものは未承認新規医薬品として取り扱う。 |

２．医薬品の適応外使用のリスク分類

（１）医薬品の適応外使用は A、B、C の３つにリスク分類する。

表２ 医薬品の適応外使用 リスク分類の目安

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 適応外使用を行う医薬品のリスク分類 | | 根拠の分類 | リスク  分類 |
| 生命に 大きく 影響する | ①抗がん剤  ②筋弛緩薬  ③プロポフォール  ④上限設定のある医薬品で，上限設定を超過して使用する医薬品  ⑤承認された投与方法より危険性が高い方法で使用する医薬品 | 国内論文  海外論文  診療ガイドライン | A |
| 生命に 影響する | ①ハイリスク薬  ②上限設定のない医薬品で，承認された用量から大きく逸脱して 使用する医薬品  ③承認された投与方法から逸脱して使用する医薬品 | 国内論文  海外論文  診療ガイドライン | B |
| 生命へ の影響 少ない | 使用経験が豊富で安全な使用が見込まれる医薬品 | 国内論文  海外論文  診療ガイドライン | C |

＊公知申請で承認、保険支払基金で承認されたものは除く。

３．院内製剤のクラス分類

（１）院内製剤のクラス分類については兵庫県立はりま姫路総合医療センター薬事委員会院内製剤部会規則を参照する。

―薬事委員会院内製剤部会規則　抜粋―

（定義）

第２条　院内製剤とは、同一製剤が市販品になく、薬剤部で調製した製剤を使用するものをいう。

２　院内製剤を製剤プロセスや使用目的等に従い、以下のようにクラス分類をする。

(1) クラスⅠ（原則倫理委員会の承認を必要とする）

①薬事法で承認された医薬品またはこれらを原料として調製した製剤を、治療・診断目的で、薬事法の承認範囲（効能・効果、用法・用量）外で使用する場合であって人体への侵襲性が大きいと考えられるもの

②試薬、生体成分（血清、血小板等）、薬事法で承認されていない成分またはこれらを原料として調製した製剤を治療・診断目的で使用する場合（＊患者本人の原料を加工して本人に適用する場合に限る）

(2) クラスⅡ（原則倫理委員会の承認を必要とする）

①薬事法で承認された医薬品またはこれらを原料として調製した製剤を、治療・診断目的として薬事法の承認範囲（効能・効果、用法・用量）外で使用する場合であって、人体への侵襲性が比較的軽微なもの

②試薬や医薬品でないものを原料として調製した製剤のうち、ヒトを対象とするが、治療・診断目的でないもの

(3) クラスⅢ

①薬事法で承認された医薬品を原料として調製した製剤を、治療を目的として、薬事法の承認範囲（効能・効果、用法・用量）内で使用する場合

②試薬や医薬品でないものを原料として調製した製剤であるが、ヒトを対象としないもの

また申請手順についても兵庫県立はりま姫路総合医療センター薬事委員会院内製剤部会規則を確認し、院内製剤部会へ新規院内製剤申請書を提出の上、倫理委員会の審議が必要なクラスⅠ及びⅡに該当する院内製剤については、申請者は倫理委員会に申請し、倫理委員会で承認を得た後に、院内製剤の申請を承認する。