

薬剤の適応外使用と添付文書との関係

メディカルオンライン医療裁判研究会

【概要】

美容外科において顔面皮膚再生治療の施術後、患者(女性, 昭和43年生まれ)の顔面に膨らみやしこりが生じた。

施術時に皮下注入された液体に褥瘡・皮膚潰瘍治療剤であるトラフェルミンの溶液を含んでいたことから、トラフェルミンを適応外使用した点に過失があるとして、患者が医療機関および医師に対し損害賠償を求めたが、裁判所は請求を棄却した。

キーワード:トラフェルミン, 適応外使用, 添付文書, 顔面皮膚再生治療, PRP

判決日:大阪地方裁判所平成28年3月15日判決

結論:請求棄却(請求額770万円)

【事実経過】

年月日	詳細内容
平成18年 5月12日	A(女性, 昭和43年生まれ)がHクリニックを受診し, 顔の肝斑やしみの治療として塗り薬の処方を受けた。
平成21年 5月	この間, AはHクリニックを計8回受診し, レーザーピーリングやサーマクールを受けるなどした。
～平成22年 11月	Hクリニックにおいて, O医師により顔面皮膚再生治療(以下, 「本件施術」という)を受けた。 本件施術は, PRP(自己多血小板血漿)に, 褥瘡・皮膚潰瘍治療剤であるトラフェルミン[b-FGF(塩基性線維芽細胞増殖因子)を主成分とする]の溶液等を添加した液体を, 両下眼瞼, 両頬の通称「ゴルゴライン」, 両ほうれい線, および眉間の合計7カ所の皮下に注入するものであった。

平成23年 1月7日	Aの両下眼瞼から両頬にかけての部位に軽度の膨らみおよびしこりが生じた。
---------------	-------------------------------------

【事実関係等の補足】

1. トラフェルミンの添付文書には, 「効能・効果」として, 「褥瘡, 皮膚潰瘍(熱傷潰瘍, 下腿潰瘍)」と記載されている。また, 「用法」として, 凍結乾燥品を添付溶解液で溶解し, 本剤専用の噴霧器を用い, 潰瘍面から約 5cm 離して噴霧する旨が記載されている。
2. 最高裁判所平成 8 年 1 月 23 日判決(以下, 「平成 8 年判例」という)は, 添付文書の記載について, 次のとおり判示している。
 - ・ 医薬品の添付文書(能書)の記載事項は, 当該医薬品の危険性(副作用等)につき最も高度な情報を有している製造業者または輸入販売業

者が、投与を受ける患者の安全を確保するために、これを使用する医師等に対して必要な情報を提供する目的で記載するものである。

- ・したがって、医師が医薬品を使用するに当たって添付文書に記載された使用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される。

【争点】

本件施術においてトラフェルミンを適応外使用したことについて、

1. 平成8年判例と同様にO医師の過失が推定されるか否か。
2. O医師の過失が認められるか否か。

【裁判所の判断】

1. 争点①について

(1) Aの主張

添付文書に効能または効果として記載されていない目的で医薬品を使用すること(適応外使用)は、厚生労働大臣の承認の過程で安全性、有効性等が確認されていない点で、添付文書に記載された使用上の注意に違反する場合(平成8年判例の場合)より問題が大きいから、適応外使用により医療事故が発生した場合も医師の過失が推定されると解すべきである。また、添付文書に記載された用法に従わず、それによって医療事故が発生した場合も医師の過失が推定されると解すべきである。

トラフェルミンの添付文書には、効能・効果として、目の下の小じわの除去に当たる記載はなく、用法として、皮下に注入するとの記載はない。本件施術において、O医師は、トラフェルミンにつき、適応外使

用し、また添付文書の記載とは異なる用法で使用し、それにより医療事故が発生したから、O医師の過失が推定される。

(2) Aの主張が採用できない理由

医薬品の製造・販売業者は、当該医薬品について、承認を受ける際に審査対象となった効能または効果を得るために使用すること(以下「適応内使用」という)を前提に、臨床試験の試験成績や論文等に基づき検証を行い、その結果として、用法、用量、使用および取扱い上の注意等を添付文書に記載するものである。

その検証の過程で医薬品の危険性につき最も高度な情報を有するに至った製造・販売業者が、添付文書に使用上の注意を記載しているのであるから、その記載に従わなかったときは特段の理由がない限り過失が推定される、とするのが平成8年判例の趣旨と解されるが、ここでいう「検証」は、上記のとおり、適応内使用を前提に行われたものである。医薬品を適応外使用する場合については、製造・販売業者が、上記の検証をしているとはいえ、添付文書において適応外使用する場合の用法等に言及しているともいえないから、適応外使用については、平成8年判例の趣旨が及ばない。

したがって、医師が医薬品を適応外使用したことや、その場合に添付文書に記載された用法等に従わなかったことをもって、当該医師の過失が推定されるとはいえない。

医薬品を適応外使用する場合、その安全性については、製造業者等による上記検証がされていないのであるから、当該医薬品を適応内使用する場合よりも慎重に検討しなければならないものといえる。その意味で、医薬品を適応外使用したことは、医師の過失の有無をより慎重に判断すべき事情の一つになり得るものの、それを超えて、医師の過失が推定されるとまではいえない。

2. 争点②について

加齢による皮膚変化の改善のため PRP を皮下に注入する際に b-FGF(塩基性線維芽細胞増殖因子)を添加する療法(以下、「本件療法」という)については、本件施術前には、学会で複数の医師により推奨されていた一方で、本件療法の実施自体を否定する確たる知見が公表されていたとはいえない。また、本件施術後には、本件療法が広く実施され、学会で複数の医師により本件療法が推奨されているものといえる。

そして、O 医師は、大学時代に自ら行っていた b-FGF の研究、本件療法を実施していた他の美容外科医師からの情報、自ら身内や知り合いに本件療法を試行した結果等をふまえて、b-FGF の使用量等につき試行錯誤をしながら、本件療法を約 100 例実施した後に、本件施術を行っている。

これらによれば、O 医師による本件施術については、トラフェルミンを適応外使用する場合であることを考慮しても、当時の医療水準に適合した本件療法を実施したものであるべきである。

【コメント】

1. はじめに

平成8年判例は、薬剤の使用に際し、添付文書に記載されている使用上の注意事項に医師が従わず、それによって医療事故が発生した場合、添付文書に従わなかったことの「特段の合理的理由」を医療機関側が主張立証できなければ、医師の過失が推定されることを判示している。通常、医師の過失(注意義務違反)の主張立証責任が患者側に課されていること([岡山地裁平成23年7月12日判決「消化管穿孔と手技上の不注意の有無」](#)コメント参照)からすると、平成8年判例の判断枠組みは、医療従事者にとって厳しいものと受け止められてきた。

ただし、平成8年判例の事案は、腰椎麻酔下の血

圧管理に関し、麻酔薬注入後 10 ないし 15 分までは 2 分間隔で血圧を測定すべきことが「使用上の注意」として添付文書に記載されていたところ、実際には 5 分間隔の指示しかなくされていたことの責任が問われたものであった。「使用上の注意」以外であっても添付文書の記載に沿わない薬剤の使用であれば同じ判断枠組みが妥当するのかどうかについては言及されていない。

2. 関連裁判例

医療訴訟では、特に患者側から、平成8年判例の判断枠組みが多く援用されるようになった。

本裁判例以外の裁判例としては次のようなものがある。

(1) 平成8年判例またはこれと同様の判断枠組みに依拠した判決

① 仙台地裁平成22年2月22日判決

添付文書に、スティーブンス・ジョンソン症候群が重大な副作用と記載され、異常が認められた場合にはただちに投与を中止し適切な処置を行うとの使用上の注意が記載されていたロキソニンを投与後、同症候群の可能性のある症状が現れ、増悪傾向もみられたにもかかわらず投与を中止しなかったことについて、医師の過失を認めた。

② 東京地裁平成18年5月24日判決

添付文書上、「用法・用量」として「成人は最初1日 100～200mg を1～3回に分割経口投与する。以後1～2週ごとに増量して通常1日量 200～400 まで漸増し、1～3回に分割経口投与する。なお、最高1日量は600mg までとする」と記載されているゾニサミドを、1日量で最高700mg 投与した後、発作が頻発するとともに異常な発言をするようになった事案において、増量の経緯や症状、血中濃度、投与実績等から、投与に特段の合理的理由があるとして、過失を

否定した。

③ 新潟地裁平成 14 年 9 月 13 日判決

HMG 日研を、添付文書上原則禁忌とされる多嚢胞性卵巣型の患者に投与後、患者が死亡した事案において、投与に特段の合理的な理由がないとして、過失を認めた。

④ [東京地裁平成 19 年 7 月 20 日判決\(添付文書上原則禁忌とされている造影剤の投与\)](#)

オムニパーク(造影剤)を、添付文書上原則禁忌とされる喘息のある患者に使用し、その後、患者に喘息発作が発現した事案において、予想される危険性や代替検査を考慮してもなお造影検査の必要性が認められるなどの特段の事情があるとして、過失を否定した。

⑤ 東京地裁平成 20 年 2 月 28 日判決

アクチバシンを、添付文書上禁忌とされる出血している患者に投与した後、患者が出血性ショックで死亡した事案において、投与を行わなければ救命は困難な状況にあったことから、特段の合理的理由があるとして、過失を否定した。

(2) 患者側が平成 8 年判例の判断枠組みを主張したにもかかわらずこれに依拠しなかった判決

⑥ 京都地裁平成 19 年 10 月 23 日判決

喘息治療薬として適応承認を受けていないメソレキセートおよびエンドキサンを喘息患者に投与するも、患者が感染症、DIC を合併した後、敗血症により死亡した事案において、喘息治療に用いることの有効性を示す研究結果の存在などから、適応外使用がただちに違法とはならないとして、適応外使用について過失を否定した。

3. 考察

平成 8 年判例以降の下級審裁判例からは、次のような傾向を読み取ることができる。すなわち、添付文書の記載のうち、使用上の注意に反する投与(①)、用法・用量違反(②)、禁忌患者への投与(③④⑤)については、平成 8 年判例の判断枠組みに依拠して過失の有無が判断される一方、適応外使用(⑥、本判例)については、平成 8 年判例の判断枠組みに拠らずに過失の有無を判断する傾向がみられる。

本判決の述べるとおり、「使用上の注意」「用法、用量」「禁忌」等の項目は、承認を受けた「適応内使用」を前提に行われた検証の結果として、薬剤の使用に一定の制約を課すものである。したがって、その記載から敢えて逸脱する使用には、合理的理由を求められることもやむを得ないであろう。

しかし、適応外使用は別である。薬理効果のあるすべての疾患が添付文書に記載されるわけではないから、記載のない疾患への使用(適応外使用)に対する制約を添付文書から読み取ることはできない。本判決を含め、適応外使用の当否について、平成 8 年判例の判断枠組みを用いずに医療水準に適用のかどうかを判断する傾向は、当然の帰結といえよう。

ただし、適応外使用の安全性については、添付文書上、肯定的な根拠も何ら示されていない。本判決も述べるように、使用の安全性や必要性について適応内使用の場合よりも慎重な検討を行い、合理的な根拠に基づく医療の実践が求められることは言うまでもない。

また、適応外使用は、それ自体が適切な治療であったとしても、薬剤使用の効果を添付文書から読み取ることができないため、治療法選択の適否について患者が不安や誤解を抱きやすい。

この点、⑥の裁判例では、薬剤の適応外使用が、標準的・一般的な治療法として確立したものではな

いことや、重大な副作用が認められることから、治療法の具体的内容や有効性、想定される副作用の内容・程度およびその可能性、当該治療方法を選択した場合と選択しなかった場合とにおける予後の見込み等について具体的に説明し、その同意を得る必要があったとし、十分な説明・同意を欠いていた点については医療機関の損害賠償責任を認めている。

患者の理解を得た上で適応外使用の意図する治療効果を挙げるためには、それが適応外使用であることを明示した上で、必要性、合理性、使用のリスク等について適切な説明を行うことが重要である。

【出典】

- ・ 判例タイムズ 1424 号 218 頁

【メディカルオンラインの関連文献】

- ・ [6. 添付文書の読み方***](#)
- ・ [医薬品の適正使用について — 未承認薬・適応外薬の使用にあたって —***](#)
- ・ [シワ治療における具体的なアプローチとは**](#)
- ・ [免疫療法の不適切使用の実態と問題点**](#)
- ・ [薬剤の適応外使用***](#)

「*」は判例に対する各文献の関連度を示す。