

厚生労働科学特別研究事業（令和 6 年度）
臨床研究のさらなる適正化に向けた諸課題に係る調査研究
分担研究「適応外使用について」

添付資料 1：アンケート結果まとめ（Ⅰ．特定臨床研究から除外する基準等）

1) アンケート実施について

アンケートは研究班で検討の上、下記計 119 団体に送付した。

- ・ 臨床研究中核病院（15 病院）
- ・ 国立高度専門医療研究センター（6 センター）
- ・ Japanese Cancer Trial Network (JCTN)に参加するグループ（9 グループ）
- ・ 認定臨床研究審査委員会（86 委員会）
- ・ 学会（日本小児科学会、日本臨床腫瘍学会及び日本癌治療学会）

アンケートは Google Forms を使用し、アンケート依頼期間は、2024 年 7 月 2 日～7 月 22 日とした。

2) アンケート依頼文について

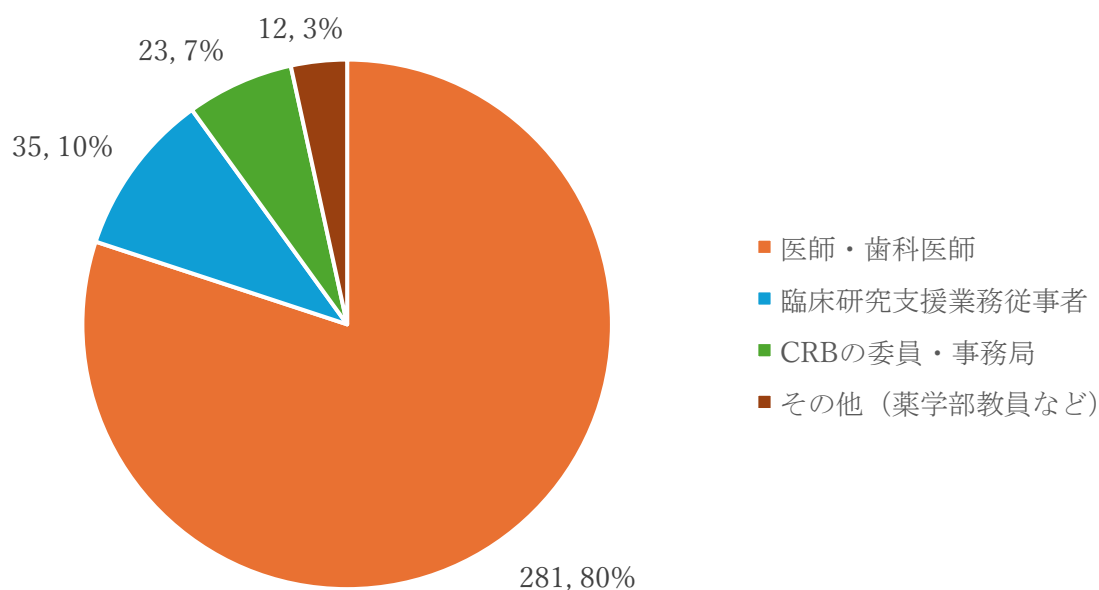
アンケートは研究班で依頼文と参考資料を検討の上、提示して実施した。

アンケート依頼文とアンケート内容は別紙 1 に示した。

3) アンケート結果について

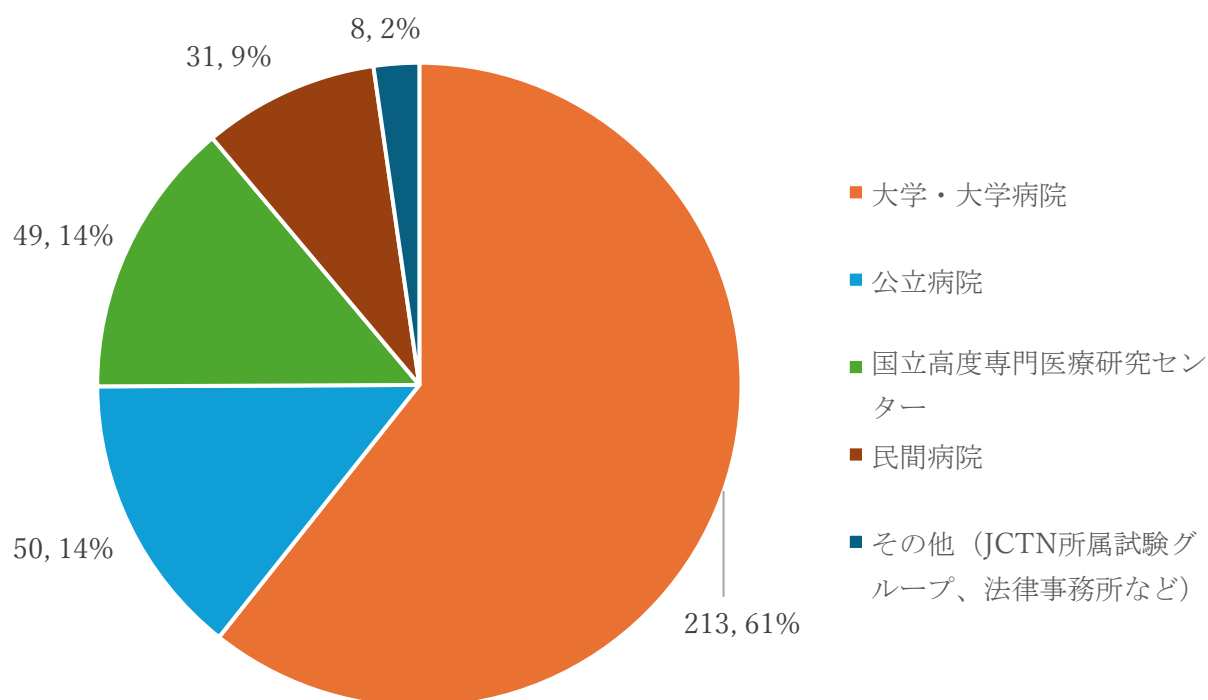
- ・ 回答数最終 351 件
- ・ 職種は医師・歯科医師が主であり、臨床研究支援業務従事者、CRB の委員・事務局などからも回答があった。

職種



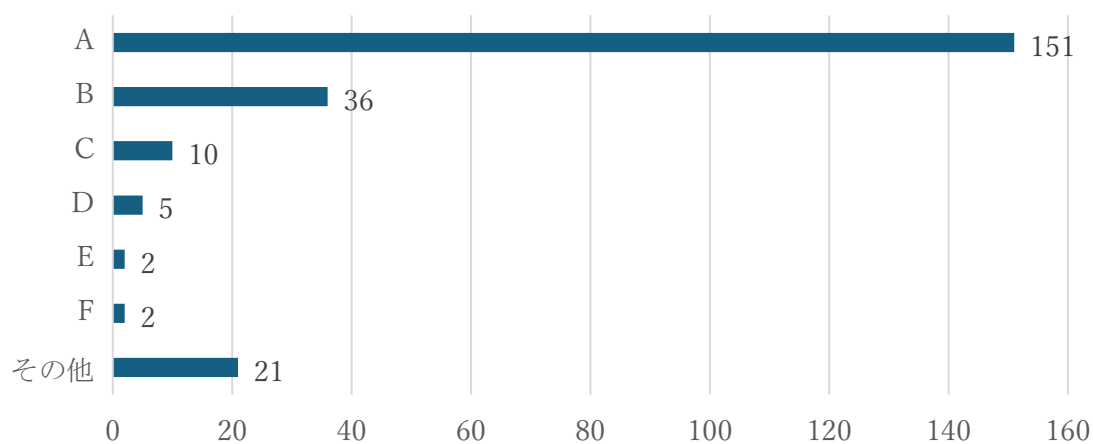
- ・ 所属機関は大学・大学病院、公立病院、国立高度医療が主であり、民間病院、JCTN 所属試験グループ、法律事務所などからも回答があった。

所属機関



(1) 適応外使用となる効能・効果への投与に当たって必要なエビデンスレベル

研究対象者の生命及び健康へのリスクが薬事承認済みの用法等による場合と同程度以下のものを特定臨床研究の対象から除外するにあたり、効能・効果については比較試験以外の試験デザインも許容される意見が最も多かった。



A：比較試験以外の試験デザインも許容される

B：比較試験が必要

C：比較試験が必要、希少疾患などでは比較試験以外の試験デザインも許容

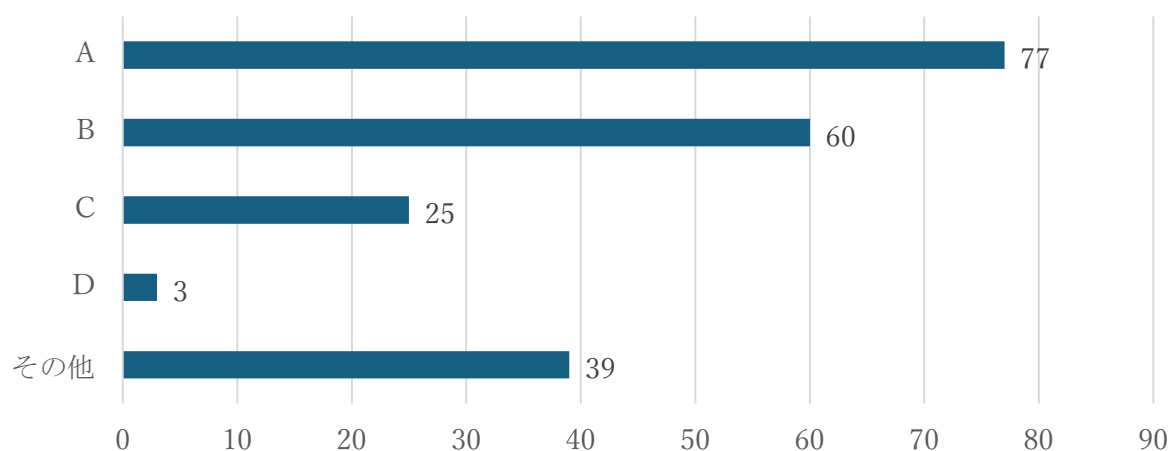
D：診療ガイドラインに記載あり

E：適応外使用時の用法・用量が既承認のものと同じであれば試験データは要らない。

F：比較試験以外の試験デザインも許容される、ただし観察研究は除外

(2) 適応外使用となる用法・用量の投与に当たって必要なエビデンスレベル

用法・用量についても比較試験以外の試験デザインも許容されるという意見が最も多かった。一方、薬物動態に基づくシミュレーションを求める意見も多かった。



A：比較試験以外の試験デザインも許容される

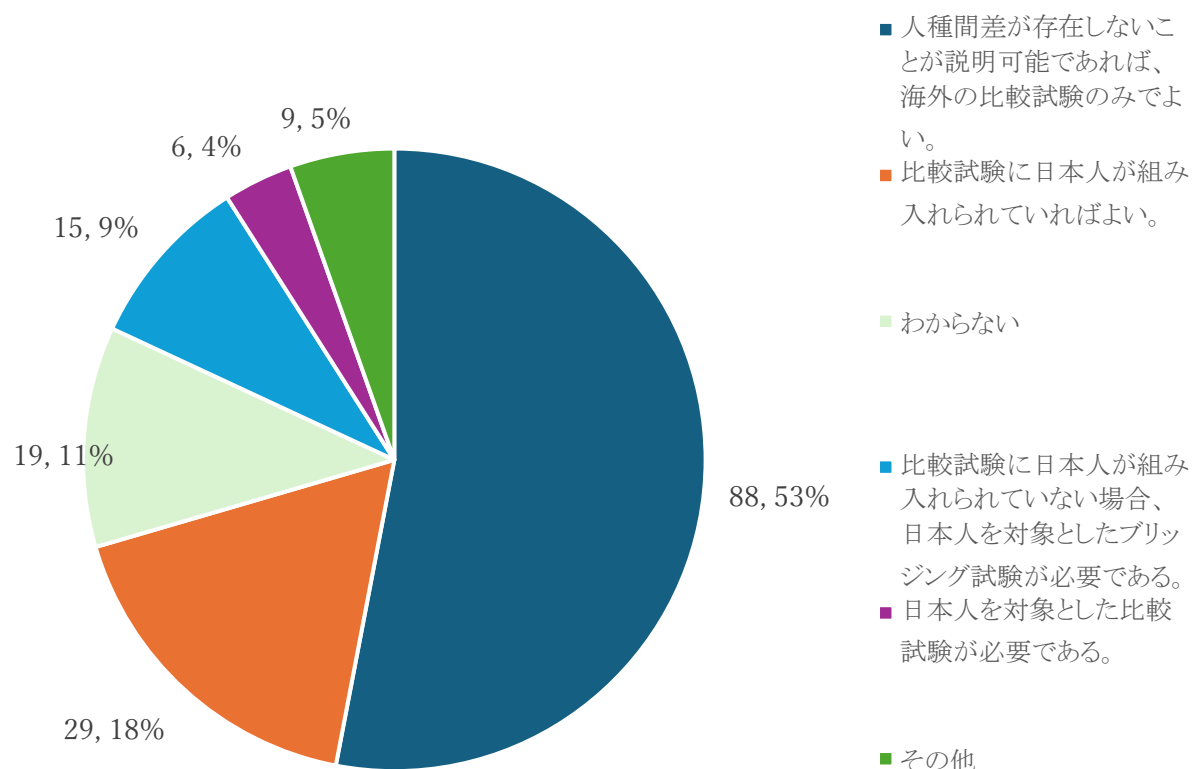
B：薬物動態に基づくシミュレーション

C：比較試験が必要

D：比較試験が必要、希少疾患などでは比較試験以外の試験デザインも許容

(3) 比較試験のデザイン

比較試験が求められる場合の試験デザインを聞いたところ、「人種間差が存在しないことが説明可能であれば、海外の比較試験のみでよい」という意見が半数程度を占めた。一方、「日本人を対象とした比較試験が必要である」という意見は少なかった。

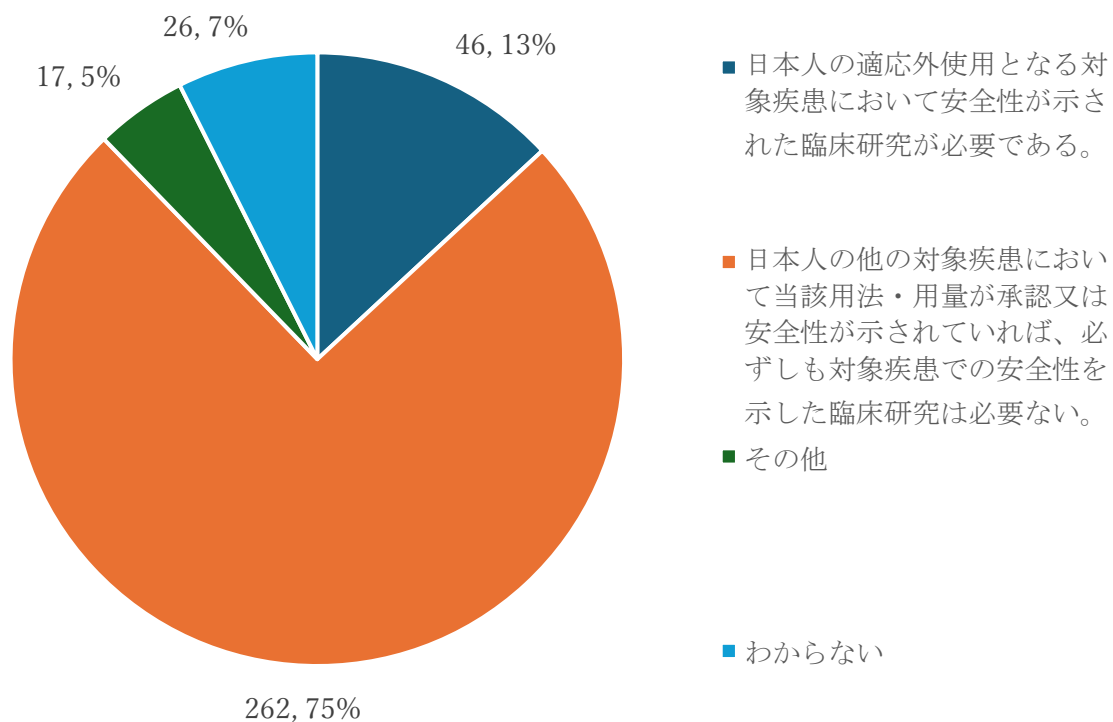


(4) 日本人の有効性データ必要性

人種差がないなら海外データのみでもよい、他の対象疾患において当該用法・用量の安全性が示されていれば必ずしも日本人の有効性データは必要ない、という意見で8割強を占めた。

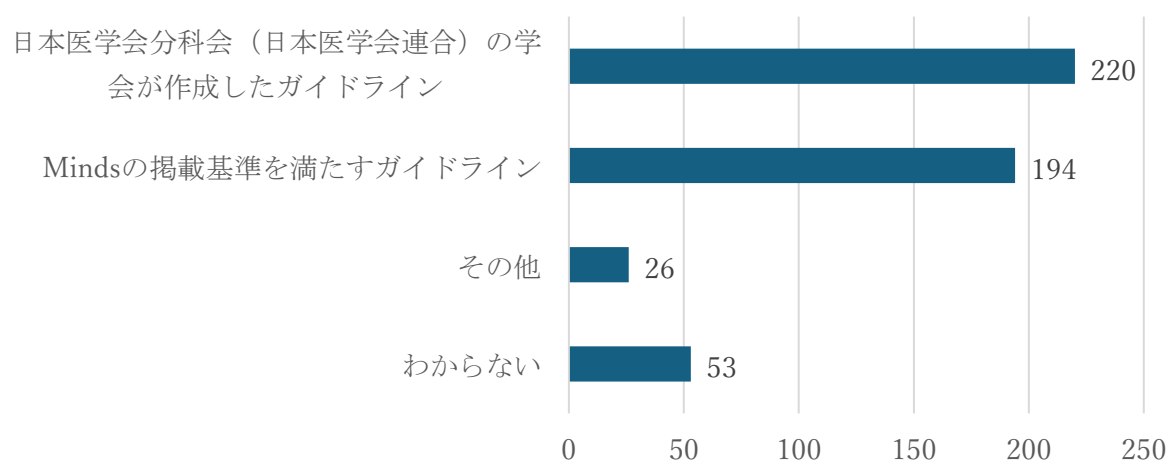
(5) 日本人の安全性データ必要性

他の対象疾患において当該用法・用量の安全性が示されていればよい、という意見が7割強を占めた一方、当該対象疾患において安全性が示されている必要があるという意見が1割強あった。

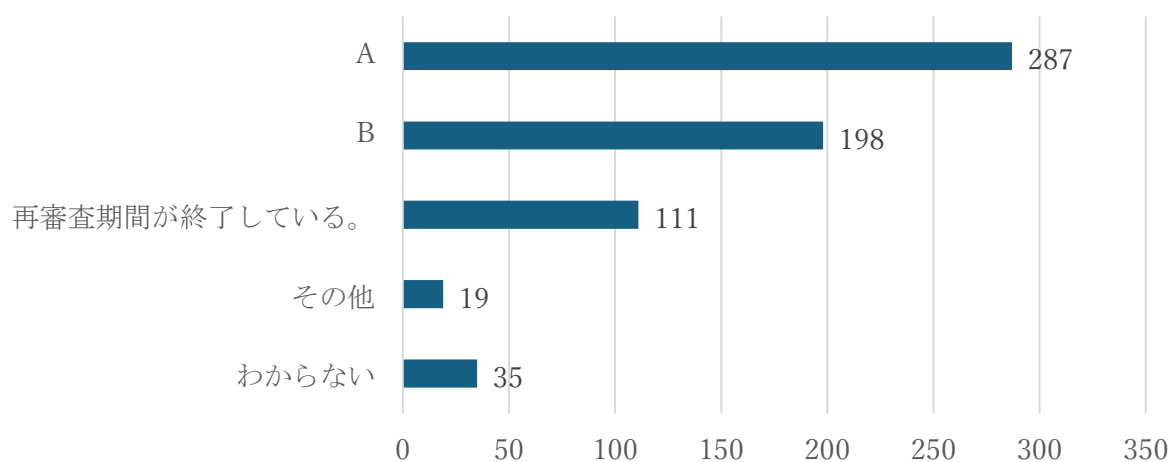


(6) 診療ガイドラインとして適切なもの

特定臨床研究から除外可否の判断基準として日本医学会分科会（日本医学会連合）が作成又は Minds の掲載基準を満たす多い意見が多かった。また、その他に NCCN など海外ガイドラインも対象とする意見もあった。



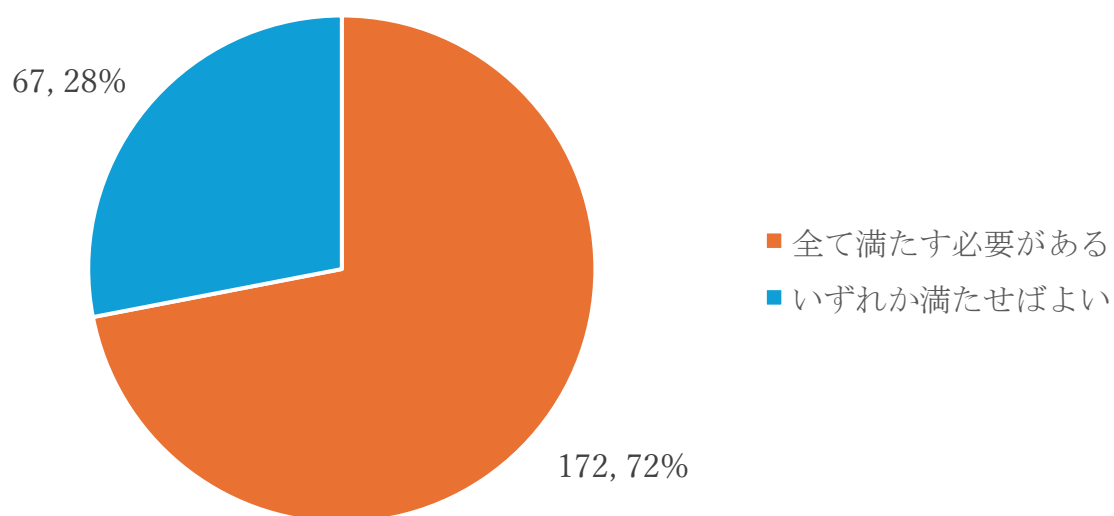
(7) 既承認の用法等に比べて低リスクと判断可能な方法



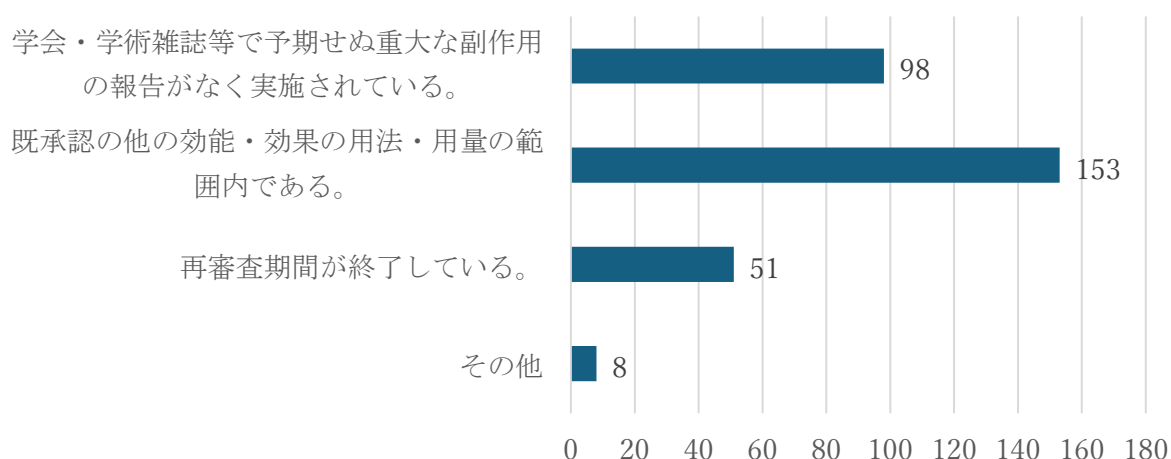
A：既承認の他の効能・効果の用法・用量の範囲内である。

B：学会・学術雑誌等で予期せぬ重大な副作用の報告がなく実施されている。

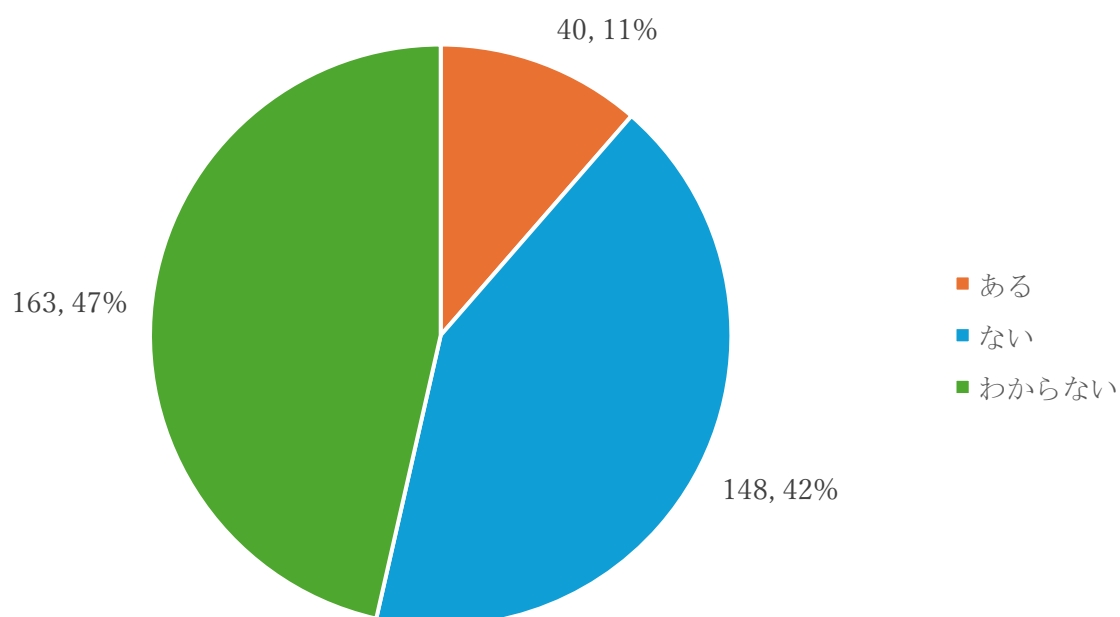
(8) ((7)で複数選択された場合) 全て満たす必要があるか、いずれか満たせばよいか。



(9) (8)で「いずれか満たせばよい」の場合、何を満たせばよいか



(10) 追加すべき視点

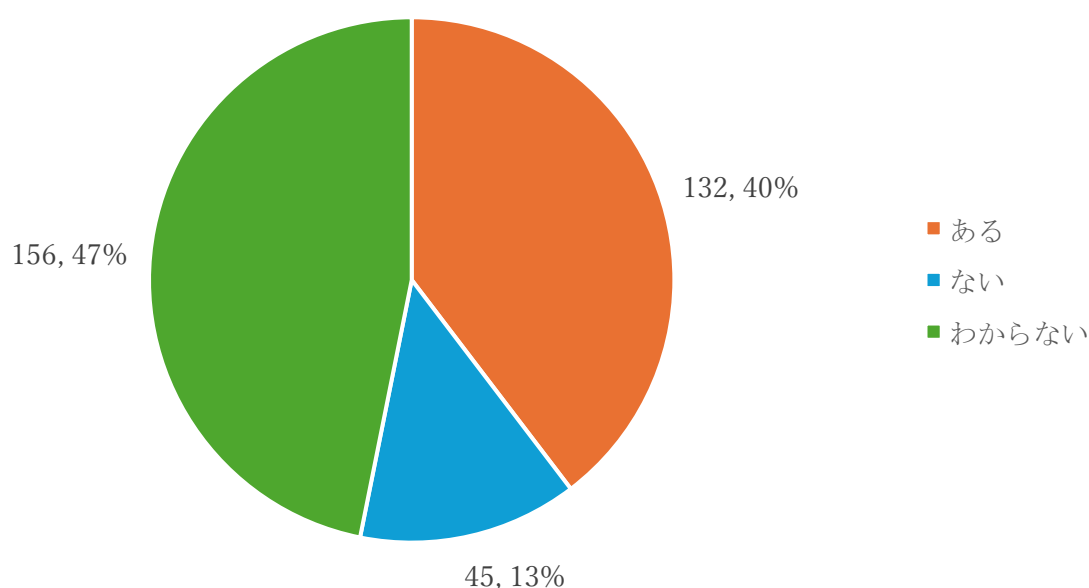


「ある」場合、追加すべき視点（抜粋）

- ・ 用法が同じで用量が少ない場合。
- ・ 添付文書の改訂を意図した臨床研究かどうか
- ・ 治療薬と検査薬を分けるべき。検査薬に制限を設定するのはナンセンス。治療薬は厳重に管理して試験するべき
- ・ 疾患の頻度（希少疾患かどうか）で扱いを変えてもよいと思う。
- ・ その臨床研究で得られる知見が将来の患者の治療に影響すること
- ・ その分野のエキスパートオピニオンも重視すべきである。

- ・ 実臨床での使用実態が通常に認められる
- ・ 過去の臨床研究などで用いられ、安全性が確認されている用法・用量であればよい。
- ・ 既報に安全面への重大な懸念がないこと
- ・ 海外で十分な投与実績があり安全性が確認されている場合は低リスクと判断してよいと考えます。
- ・ 国民健康保険中央会による審査情報提供事例

(11) がん領域固有の問題有無

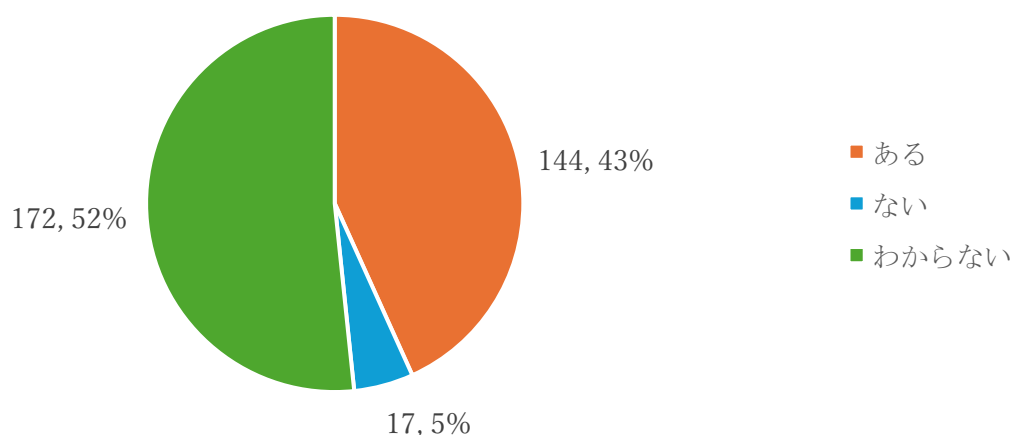


具体的な課題（抜粋）

- ・ 大規模な前向き試験の実施が困難な希少がん領域では、例えば 5 大がんに対する規制方法とは異なる基準を用いることが必要となる。試験のデザイン（統計設定）含め、柔軟な対応も考慮していただきたい
- ・ 古くから日常診療として使用されている薬剤ほど、きちんとした臨床試験結果がないことが多いため、エビデンスの少なかった時代に開発され、現在は通常診療として日常診療で用いられている用法・用量については、広く認める方向性で基準を作成する必要がある。
- ・ がんは致死的な疾患であり、薬剤の適応外使用についてより柔軟な姿勢が望まれる場合が多いと考えます。
- ・ 添付文書と日常診療で使用している用法・用量が乖離していることがあり、それが元で臨床研究法対応となると、臨床試験実施可能性の観点から障害となりうる。活発な研究の推進の観点からも見直しを頂けると有り難い。
- ・ 有効薬物濃度と安全性の上限の幅が非がん領域と比較して狭いので、特に安全性には留意が必要
- ・ 適応内の抗がん剤の組み合わせの研究で適応内外の判断があいまいなことがある。
- ・ 2 剤、3 剤などの併用する場合

- ・ がん領域とその他の領域は同一基準で審査しているため、逆に、その他の領域の研究が難しくなっていると感じます。
- ・ 担癌状態では転移や化学療法等で臓器機能が低下している可能性がある
- ・ 各種薬剤を併用する試験の場合、どこまでが法適応の研究に該当するのか判断が難しい印象があります。
- ・ 承認時期により添付文書の記載内容が異なり、専門分野以外の場合に画一的な判断が難しい
- ・ 再審査期間が終了していると、新しい用法用量が RCT などを実証されても、添付文書に反映されない。この理由のみで臨床研究法が適応になるのは納得できない。
- ・ 国内ガイドラインの改訂が整備されていない領域があり、海外ガイドラインも考慮すべき
- ・ 併用療法を実施する判断基準

(12) 小児領域固有の課題有無



具体的な課題（抜粋）

- ・ 稀少疾患ばかりであり、比較試験の実施が困難であること。多剤併用療法が原則であること。乳幼児から青年期まで幅が大きいこと。医薬品開発を製薬企業に義務付ける法制度のないわが国においてはそもそも治験がされていないケースが多いこと。
- ・ 希少疾患であり、他疾患での使用における投与量や安全性などで利用できるものは利用する必要がある。
- ・ 古くから日常診療として使用されている薬剤ほど、きちんとした臨床試験結果がないことが多いため、エビデンスの少なかった時代に開発され、現在は通常診療として日常診療で用いられている用法・用量については、広く認める方向性で基準を作成する必要がある。
- ・ 小児を対象とした試験を企業が組むことが少ないため成人の用法用量の範囲を適用してよい
- ・ 希少ポピュレーションについては、ある程度利用されている薬剤については柔軟な対応があってもいいかもしれない。
- ・ 実臨床では、既承認とは異なる剤形で用いられていることがしばしばあるが、そのあたり

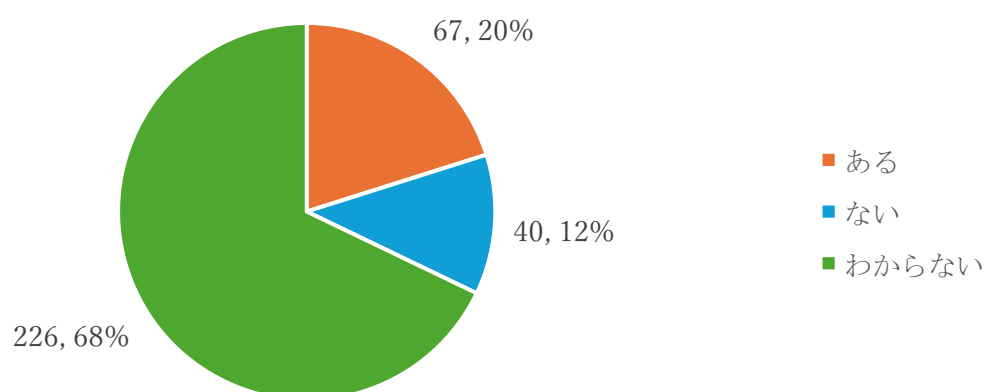
は文献やガイドラインで示しにくい場合もあり、使用実態を加味して判断する必要があると思います。

- ・ 小児がんは希少疾患のため比較試験に耐えられる症例数の確保が技術的に困難である。単一アームの試験を行い、歴史的対象としての積み重ねによりエビデンスを担保する方法が現実的に行われている。また、がんは腫瘍の縮小効果を効果の指標とする考えが一般的であったが、新規の分子標的薬では縮小効果による評価では差が出ないが、無再発無増悪期間の延長や、QOLの改善などさまざまな指標による評価でも効果効果を評価すべきである。
- ・ 薬物動態が成人とは異なると思われます。
- ・ 年齢（臓器の未熟性）、体重あるいは体表面積別のデータの扱い
- ・ 小児でも年齢により大きく異なり一律に扱うことは適切ではない
- ・ 成人と比較し体重あたりに換算するだけでは難しい点
- ・ 長期毒性
- ・ 感受性の違いがあるため
- ・ 国内外でも成人のみに効能がついている医薬品を、小児特有の疾患へ適応外使用の際に小児特有のリスク（成長等）に与える影響を追加で検討する必要性がある。
- ・ より厳密にリスク評価すべき。
- ・ 将来不妊治療が必要かどうか、あるいは本人の意思を医療者が十分くみ取れるか否か
- ・ 類似物質等での成人の動態との違いに関するデータが必要な場合がある
- ・ 適応外使用が多い。小児は大人のミニチュアというわけではないので、小児に対する治験・臨床研究がもっと実施される必要がある
- ・ 小児の場合、乳児、幼児、小児での対応は考慮する必要がある。特に体内動態に関して。
- ・ AYA世代での鎮痛剤の長期使用。
- ・ 成人の容量から小児の容量に換算することが難しい
- ・ 小児と成人との個体生理機能の違いを考えた対応。
- ・ 成人での用法・用量を外挿できない点。臨床試験の実施への feasibility が成人と異なる点
- ・ 小児期特有の有害事象が治療後遠隔期に出現する可能性があるため、長期間のフォローアップを行う必要がある。
- ・ これまでの審査方法から緩和されることに対して親の反対派の意見が一部であっても影響力が強い、もしくは過激な発言であった場合の対応に難渋すると予想される
- ・ 小児の場合、安全性は少し厳格に検討したほうが良いと思います。
- ・ 成長に及ぼす影響
- ・ 研究が少ない、月齢・年齢や体重を考慮して判断する必要がある
- ・ 個体差があるから。
- ・ 成人適用の薬剤を単純に外挿できないため、エンドポイントを別枠で考える必要がある。
- ・ 用法・用量について、剤形等についての配慮、検討が必要
- ・ 小児領域（特に癌領域）はほぼ適応外使用であるため、従来であれば通常の診療行為としてされていた治療を臨床研究法施行後は研究として実施せざるを得ない側面があったように思います。今回の改訂で、従来の運用に戻したい動きは当然起こると思われますが、法

の適応内か否かの判断の基準が明確でないと、混乱が生じそうな気がします。

- ・ 古い薬ではそもそも添付文書に小児用法用量の記載自体がない。これらを一つ一つ GL に書き込んで対応することは不可能。
- ・ 12 歳じゃないと使えないとか、剤形の問題とか、ありすぎ
- ・ 剤型など
- ・ 症例数が少ない疾患が多く、「十分な症例数が組み入れられた・・・臨床試験」が困難である。
- ・ 剤形開発
- ・ 小児がんの症例数では、質の高いエビデンスが得られるデザインでの臨床試験が難しい
- ・ そもそもエビデンスレベルの高い臨床研究データが少ない
- ・ 成人に対する安全性や有効性のデータはあっても、小児に対してのデータに限定するとデータがないものがあるかもしれないため。

(13) 医療機器固有の課題有無



具体的な課題（抜粋）

- ・ 認証や届出レベルで利用できるクラスの医療機器はそもそもリスクが低いと考え、特定臨床研究の範囲から除外しても良いのではないのでしょうか。
- ・ 本アンケート自体が医薬品を中心に設問されていますが、そもそも医薬品等の「等」に医療機器を含むとして規制を行なっているのは日本だけです。医療機器を使用する臨床試験も特定臨床研究法により大きく制約を受けています。医療機器については、特段の配慮が必要と思われます。
- ・ 医薬品と違って予測可能なリスクが多いこと、薬事上、ファジーな承認のされ方をしている機器も多いことから、追々別整理をするのが理想とは思いますが（医薬品ほどの厳しい規制は不要、と思います）。
- ・ 例えば近視進行予防眼鏡(Class1)をそのように審査するか、日本は海外と異なる対応を踏んでおり、ガラパゴス化しつつある。
- ・ 医療機器クラスに応じた対応が必要

- ・ 対象部位が異なるだけで、リスクが増加しない場合は努力義務で問題ないとするシミュレーション（PCや動物臓器）の結果でも評価可能と考える
- ・ 実臨床では、既承認とは異なる部位のカテーテルが用いられていることが時にあるが、そのあたりは文献やガイドラインで示しにくい場合もあり、使用実態を加味して判断する必要があると思います。
- ・ クラス分類によってリスクが変わるため。一律とするのか、クラス分類によって臨床研究法の対象とするかどうか。
- ・ クラスⅠなど低リスクの医療機器の対応
- ・ 使用する医療者の制限（習熟度など）が担保された方がよい
- ・ 医療機器の中も（使用者によらず）それ単独で効果を持つものについては有効性安全性評価において大きな問題はない。一方で、手術や処置など何者かの使用度合いや習熟により有効性に差が生じるものの評価は難しくなる。
- ・ 使用者の経験年数や手技の良否による違いもあるため、一律の基準が妥当とは限らない。
- ・ 解剖学的には問題ないのに、使用範囲を限定されている場合があるなど、歴史的に医薬品と異なる規制が適用されてきたため
- ・ 小児の場合等、機器サイズの問題
- ・ 同一技術でも、臓器が違ったら適応外となることや、病態が異なるだけで臓器が同じ場合など。
- ・ 医薬品と異なり、「承認」をどこまでの範囲とするのか、わかりづらい印象です。また、医療機器に限ったことではないものの、医療機器含む医薬品等単独の介入でなく、各種手術等の手技等と組み合わせて評価せざるを得ない研究は、安全性の評価等のぶれが大きい印象があります。
- ・ 医薬品添付文書の用法・用量にあたる記載がないため、適応内の範囲がそもそも広がっている。
- ・ 医療関係者のみでは評価が困難な可能性がある。
- ・ 医療機器に関する知識が少なく、リスクの高い・低いという判断ができる者が少なく、一律に「リスクが高い」と判断される恐れがある
- ・ 機器になると、基準が緩くなるのはどうしてでしょうか？機器は薬剤よりも柔軟な対応をしていると思います。
- ・ そもそも適応内外がどこからかわかりにくいと思います。

以上

特定臨床研究から除外する基準に関するアンケート

臨床研究法では、使用する医薬品等が承認された医薬品等の用法、用量、効能及び効果（以下、「用法等」）と少しでも異なる場合には、適応外使用として全て特定臨床研究と定義され、医療上必要な臨床研究の実施が困難となり、結果として医療の向上を阻害しているとの意見があり、見直しが議論され（※1）、今般、この議論の内容を踏まえた改正法案が第213回国会において成立し、[令和6年6月14日に改正臨床研究法が公布されました](#)。

※1 厚生科学審議会臨床研究部会「[臨床研究法施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ](#)」（令和4年6月3日）

現在、令和6年度厚生労働科学特別研究事業「臨床研究のさらなる適正化に向けた諸課題に係る調査研究班」において、法改正事項のうち、適応外医薬品等を使用する研究であっても、各種の根拠情報に基づき、そのリスクが承認を受けた用法等と同程度以下のもの（※2）については、特定臨床研究の範囲から除外するという改正内容に該当する具体的な要件を検討しています。

※2 改正臨床研究法の記載：

人の生命及び健康に影響を与えるおそれが当該承認、認証又は届出に係る使用方法等と同程度以下のもの

適応外使用が既承認の用法等と同程度以下のリスクか否かの判断における視点についてご意見を伺いたく、アンケートを作成いたしました。以下の設問にご回答のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

*** 必須の質問です**

【回答者背景】

Q1 あなたについて教えてください。

1。 Q1-1 職種（択一） *

1 つだけマークしてください。

☐ 医師・歯科医師

☐ CRBの委員・事務局

☐ 臨床研究支援業務従事者

☐ その他: _____

2。 Q1-2 所属機関 *

Q2 「臨床研究法施行5年後の見直しに係る検討のとりまとめ」(p11) には、適応外使用が既承認の用法等と同程度のリスクか否かの判断における視点として、以下の記載があります。

当該使用法について、十分な症例数が組み入れられた適切なデザインに基づく臨床研究等による安全性情報が存在していることや、診療ガイドライン等において十分な根拠に基づき推奨されていること、既承認の用法等に比べて低リスクであることが判断可能であること等が挙げられるが、それ以外の視点の追加を含め、引き続き検討が必要という意見があった。

Q2-1 「十分な症例数が組み入れられた適切なデザインに基づく臨床研究」とはどのようなものが適切ですか

3。 Q2-1-1 適応外使用となる**効能・効果への投与**に当たって、改正臨床研究法の記載「人の生命及び健康に影響を与えるおそれが当該承認、認証又は届出に係る使用方法等と同程度以下のもの」と判断するために必要なエビデンスレベル

(比較試験が必要、比較試験以外の試験デザインも許容される等)。

わからない場合は、空欄で結構です。

4. Q2-1-2 適応外使用となる**用法・用量の投与**に当たって、改正臨床研究法の記載「人の生命及び健康に影響を与えるおそれが当該承認、認証又は届出に係る使用方法等と同程度以下のもの」と判断するために必要なエビデンスレベル（比較試験が必要、薬物動態に基づくシミュレーション等）
- わからない場合は、空欄で結構です。

5. Q2-1-3 Q2-1-1又はQ2-1-2 で比較試験が必要と回答された方へ（択一）
- 最も適切と思われるものをお選びください

1 つだけマークしてください。

- ☐ 日本人を対象とした比較試験が必要である。
- ☐ 比較試験に日本人が組み入れられていればよい。
- ☐ 比較試験に日本人が組み入れられていない場合、日本人を対象としたブリッジング試験が必要である。
- ☐ 人種間差が存在しないことが説明可能であれば、海外の比較試験のみでよい。
- ☐ わからない
- ☐ その他: _____

6. （わからない以外を選択された方へ） 上記の回答をした理由

7。 Q2-1-4 日本人の有効性データについて（択一） *

1 つだけマークしてください。

- ☐ 日本人の有効性データが必要である。
- ☐ 人種差が存在しない疾患であれば、海外の有効性データのみでもよい。
- ☐ 日本人の他の対象疾患において当該用法・用量が承認又は安全性が示されていれば、必ずしも対象疾患での有効性を示した臨床研究は必要ない。
- ☐ わからない
- ☐ その他: _____

8。 （わからない以外を選択された方へ） 上記の回答をした理由

9。 Q2-1-5 日本人の安全性データについて（択一） *

1 つだけマークしてください。

- ☐ 日本人の適応外使用となる対象疾患において安全性が示された臨床研究が必要である。
- ☐ 日本人の他の対象疾患において当該用法・用量が承認又は安全性が示されていれば、必ずしも対象疾患での安全性を示した臨床研究は必要ない。
- ☐ わからない
- ☐ その他: _____

10。 (わからない以外を選択された方へ) 上記の回答をした理由

11。 Q2-2 「診療ガイドライン等において十分な根拠に基づき推奨されていること」の診療ガイドラインとはどのようなものが適切ですか。(複数選択可) *

日本医学会分科会の学会一覧は[こちら](#)

Mindの掲載基準は[こちら](#)

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ 日本医学会分科会（日本医学会連合）の学会が作成したガイドライン
- ☐ Mindsの掲載基準を満たすガイドライン
- ☐ わからない
- ☐ その他: _____

12。 (わからない以外を選択された方へ) 上記の回答をした理由

Q2-3 「既承認の用法等に比べて低リスクであることが判断可能であること」について

- 13。 Q2-3-1 どのような方法であれば低リスクであると判断可能ですか。(複数^{*}選択可)

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ 学会・学術雑誌等で予期せぬ重大な副作用の報告がなく実施されている。
- ☐ 既承認の他の効能・効果の用法・用量の範囲内である。
- ☐ 再審査期間が終了している。
- ☐ わからない
- ☐ その他: _____

- 14。 (わからない以外を選択された方へ) 上記の回答をした理由

- 15。 Q2-3-2 (Q2-3-1で複数選択された方へ) 全て満たす必要があるか、いずれか満たせばよいかどちらですか。(択一)

1 つだけマークしてください。

- ☐ 全て満たす必要がある
- ☐ いずれか満たせばよい

- 16。 上記の回答をした理由

- 17。 (Q2-3-2で「いずれか満たせばよい」を選択された方へ) Q2-3-1の中で何を満たせばよいですか。(複数選択可)

当てはまるものをすべて選択してください。

- ☐ 学会・学術雑誌等で予期せぬ重大な副作用の報告がなく実施されている。
- ☐ 既承認の他の効能・効果の用法・用量の範囲内である。
- ☐ 再審査期間が終了している。
- ☐ その他: _____

Q2-4 追加すべき視点や課題について

- 18。 Q2-4-1 Q-2-1～3以外に追加すべき視点はありますか。(択一) *

1 つだけマークしてください。

- ☐ ある
- ☐ ない
- ☐ わからない

- 19。 (Q2-4-1で「ある」を選択された方へ) 具体的に追加するものをお教えてください。

- 20。 Q2-4-2 がん領域固有の課題はありますか？(択一)

1 つだけマークしてください。

- ☐ ある
- ☐ ない
- ☐ わからない

- 21。 (Q2-4-2で「ある」を選択された方へ) 課題となる部分をお教えてください。

- 22。 Q2-4-3 小児領域固有の課題はありますか？ (択一)

1 つだけマークしてください。

- ☐ ある
- ☐ ない
- ☐ わからない

- 23。 (Q2-4-3で「ある」を選択された方へ) 課題となる部分をお教えてください。

- 24。 Q2-4-4 医療機器固有の課題はありますか？ (択一)

1 つだけマークしてください。

- ☐ ある
- ☐ ない
- ☐ わからない

25。 (Q2-4-4で「ある」を選択された方へ) 課題となる部分をお教えてください。

アンケートへのご回答ありがとうございました。

このコンテンツは Google が作成または承認したものではありません。

Google フォーム