

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
福田 治彦	がん臨床試験デザインのTips&Pitfalls	第21回関越DIF研究会講演集		35-41	2008
黒川 幸典 福田 治彦	癌の臨床試験のデザインとその特徴	Cancer Treatment Navigator		46-47	2008
福田 治彦	Q&Aで綴るレジデント・ノート 専門医がわかりやすく解説 Question 臨床試験について教えてください	大腸癌Frontier	1(4)	348-350	2009
木村 綾 福田 治彦	臨床試験におけるデータセンターの役割	日本臨牀	67 (Suppl. 1)	418-424	2009
中村 健一 福田 治彦	臨床試験プロトコールの書き方 1	腫瘍内科	3(1)	126-131	2009
若尾 文彦	がん診療をめぐる日本の現状 がん対策基本法に基づくがん診療	medicina	45(8)	1366-1369	2008
若尾 文彦	がん対策基本法に基づくがん医療連携	治療(増刊号)	90	721-726	2008
若尾 文彦	国立がんセンター がん対策情報センター	CRITICAL EYES on Clinical Oncology	26	11	2008
若尾 文彦	がん診療ガイドラインの効果的な整備と活用について	癌の臨床	54	468-473	2008
若尾 文彦	がん対策基本法施行から1年を経て	Cancer Frontier	10	176-179	2008
若尾 文彦	がん情報を利用しましょう～がん対策情報センターの取り組み～	診療と新薬	45	1025-1042	2008
若尾 文彦	がん対策推進における国立がんセンターの役割	保健医療科学	57	339-341	2008
近藤 直樹 佐藤 暁洋 遠藤 一司	「臨床研究に関する倫理指針」改正への対応	Clinical Research Professionals	9	6-15	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

医師主導 治験業務 の 実際

通知・様式
CD-ROM付

はじめの一步

国立がんセンター中央病院臨床検査部長
治験管理室長

藤原康弘

[編]

JiO じほう

14

医師主導臨床試験 [1]

14-1. 臨床試験をめぐる法令

臨床研究とは「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの（個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。）をいう」¹⁾。このうちプロトコル（試験実施計画書）に基づき、介入を伴う前向きに行われる研究を臨床試験と呼ぶ。臨床試験を実施主体（欧米ではスポンサーと呼ぶことが多い）により分類した場合、企業主導と医師（研究者）主導に分けることが一般的である。前者は commercial、後者は non-commercial と欧米ではいわれることが多い。さらに日本では、薬事法に基づいた厚生労働大臣の販売承認を得るために行う臨床試験を特に「治験」と呼ぶ。これには、医師主導臨床試験を統制する法律が日本に存在せず、承認申請を目的とした臨床試験が薬事法、GCP 等の法令により統制（臨床試験の品質管理や被験者保護が法令により規定）されているという背景がある。一方、米国では 1974 年制定の国家研究法（National Research Act）、2000 年制定の臨床研究振興法（The Clinical Research Enhancement Act）、コモン・ルール（国からの研究費助成を受けて行われる臨床研究における被験者保護を規定した法令（Code of Federal Regulations, Title 45 Part 46）²⁾、欧州では EU 臨床試験指令³⁾等の法令により、スポンサーや承認申請の目的の有無を問わず臨床試験は統制されている。

14-2. 臨床試験と保険診療、未承認医薬品

われわれが日常行っている保険診療では、保険医療機関及び保険医療費担当規則（昭和 32 年 4 月 30 日 厚生省令第 15 号／以下“療養担当規則”）、診療報酬点数表、薬価基準等に基づいて、その診療に関わる各種経費が算定されている。療養担当規則第 18 条には、「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については、厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」との記述、同規則第 19 条「保険医は、厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 2 条第 7 項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては、この限りでない。」の規定に従うと、「厚生大臣（厚生労働大臣）の定める医薬品」すなわち薬価基準に記載されている医薬品以外を保険診療においては使用できず、さらには、薬事法の承認のある適用（効能・効果、用法・用量）の範囲内でもか保険診療（薬剤費の保険償還）は認められないのである。このため、保険診療下で適応外効能・効果あるいは用法・用量の、あるいは未承認医薬品を使用しての臨床試験の実施は、本邦で行ってほしくない状況にわが国はある。

一方、臨床試験先進国の米国では、公的医療保険 Medicare 等が、米国政府の研究費をカバーする仕組み（<http://www.cms.gov/coverage/8d2.asp>）を 2000 年 9 月に

た2005年11月にはCoverage with Evidence Development〔CED：米国食品医薬品局（FDA）の承認を外れる適応外使用を臨床試験に参加するという前提で保険償還する〕という制度（http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=8）を導入しており⁴⁾、国策としてライフサイエンス振興を行っている国家の気概を感じさせられる。規制当局への届け出・許可制〔米国のInvestigational New Drug Application (IND) 制度 (Code of Federal Regulation Title 21 Part 312

Investigational New Drug Application), あるいはEUのEudract（<http://eudract.emea.eu.int/>）が参考になる〕を条件にして、保険診療下（保険外併用療養費制度の対象を治験以外にも広げる）で研究的診療を臨床試験として行うことを許容する制度の導入が、現在の日本には求められているのである。

しかし、わが国でも臨床試験をめぐる社会制度改革の目は出てきている。すなわち、「医師主導治験」の制度の発足である。

表 II-7. 医師主導治験に関する法令・通知

- 1) 薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号）
- 2) 薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について（平成15年5月 医薬発第0515017号 厚生労働省医薬局長通知）：治験計画届書などの記載要領について説明。
- 3) 薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成15年5月 厚生労働省令第89号）：治験の届出、副作用報告等の詳細を定めた“薬事法施行規則”の改正の解説。
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成15年6月 厚生労働省令第106号）：「改正GCP」と呼ばれ、「医師主導型治験」に関するGCPの規定が記述されている。
- 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について（平成15年6月 医薬発第0612001号 厚生労働省医薬局長通知）：改正GCPの解説。
- 6) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について（平成16年7月 薬食審査発第0722014号、平成17年10月 薬食審査発第1025009号、平成18年9月 薬食審査発第0921001号）：改正GCPの運用に関する詳細な解説。
- 7) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について（平成16年10月 事務連絡）：改正GCPでの必須文書に関する説明。
- 8) 自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて（平成15年6月 医薬審第0612001号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）：自ら治験を実施しようとする者の治験の計画の届出関連について解説。
- 9) 「薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について（平成15年6月 医薬審第0612004号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- 10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による薬事法の一部改正等について（平成16年3月 薬食発第0325013号 厚生労働省医薬食品局長通知）：医薬品医療機器総合機構（略称“総合機構”）への各種薬事関連業務の移管に関する通知。
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について（平成16年3月 薬食発第0330001号 厚生労働省医薬食品局長通知）
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の医薬品等の副作用等報告及び治験に関する副作用等報告について（平成16年3月 薬食審査発第0330020号・薬食安発第0330003号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知）
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用報告について（平成16年3月 薬食審査発第0330011号、平成17年3月 薬食審査発第0331004号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点について（平成16年3月 薬食審査発第0330014号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 15) 自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて（平成17年10月 薬食審査発第1025017号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 16) 「療担規則及び療担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費用に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について（平成17年3月 保医発第0331011号 厚生労働省保険局医療課長通知）

（本表作成：2007年4月時点）

表 II-8. 医師主導治験における自ら治験を実施する医師に課せられる責務

- | |
|--|
| <p>1) 治験実施計画書／治験薬の管理／副作用情報等の収集／記録の保存／その他の業務に関する手順書の作成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験実施計画書作成に関わる標準業務手順書 ・ 自ら治験を実施する者に関わる標準業務手順書 ・ 治験調整委員会に関わる標準業務手順書 ・ 治験薬取り扱い手順書 ・ 安全性情報に関する業務手順書 ・ 登録業務手順書 ・ 病理中央診断実施手順書 ・ モニタリングに関わる標準業務手順書 ・ 監査に関わる標準業務手順書 ・ 効果・安全性評価委員会に関わる標準業務手順書 ・ 被験者の補償に関する手順書 ・ 総括報告書（案）の作成・内容検討に関する手順書 <p>2) 治験実施計画書の作成</p> <p>3) 治験薬概要書の作成（治験薬提供者から提供を受ける場合は事前に契約締結）</p> <p>4) 説明・同意文書の作成</p> <p>5) 医療機関の長に手順書を含む文書を提出し、治験実施の承認を得ること</p> <p>6) 外部へ業務委託を行う場合、契約を締結</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬提供 ・ データマネージメント業務 ・ 登録業務 ・ 安全性情報管理業務 ・ モニタリング業務 ・ 監査業務 ・ 中央診断（病理組織・画像等） ・ 効果・安全性評価委員会 ・ 総括報告書作成業務、等 <p>7) 治験に関わる被験者に生じた健康被害の補償措置</p> <p>8) 治験を実施するのに必要な研究費の捻出</p> |
|--|

14-3. 医師主導治験の制度化

2003年7月30日をもって「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律」（平成14年法律第96号／いわゆる“改正薬事法”）が施行となり、医師主導治験の実施が可能となった。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験を行う場合には、平成9年厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし医師主導臨床試験の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具をその実施者に提供することは認められていなかった。そこで、医師が企業とは独立して行っている臨床試験・臨床研究の成果を医薬品・医療機器の承認申請に生

かす方策として導入されたのが、医師主導治験である。つまり、厚生労働大臣への治験計画届等の提出とGCPを遵守すれば、未承認の薬物・機械器具の提供を受けて（あるいは購入して）の臨床試験が可能となったのである。

14-4. 医師主導治験の実際

表II-7に医師主導治験に関わる法令・通知を列記する。医師主導治験を実施する際にはこれらの法令・通知を遵守しなければならない。このため、これらの法律（薬事法）、政令（薬事法施行令）、省令（薬事法施行規則、改正GCP）、通知（局長通知、課長通知）、事務連絡に十分に目を通して、その内容を理解しておく必要がある。

表II-8に、医師主導治験において“自ら治験を実施する者”である医師に課せられている責

- ① 治験の立案・検討，実施計画書等の検討・作成
↓
- ② 当該医療機関における倫理審査委員会での審査
- ・ 治験実施計画書
 - ・ 治験薬概要書
 - ・ 症例報告書見本（登録票等含む）
 - ・ 説明・同意文書
 - ・ モニタリングに関わる標準業務手順書
 - ・ 監査に関わる標準業務手順書（監査計画書含む）
 - ・ 治験分担医師・治験協力者リスト（分担業務リスト含む）
 - ・ 治験薬取り扱い手順書
 - ・ 医師主導治験標準業務手順書
 - ・ 自ら治験を実施する者に関わる標準業務手順書
 - ・ 治験調整委員会に関わる標準業務手順書
 - ・ 治験費用に関する資料
 - ・ 被験者の補償に関する手順書
 - ・ モニタリングの実施／受入に関する標準業務手順書
 - ・ 監査の実施／受入に関する標準業務手順書
 - ・ 自ら治験を実施する者は治験を中止できる旨を記載した文書
 - ・ 治験薬取り扱い手順書
 - ・ 安全性情報に関する業務手順書
- ↓
- ③ 当該医療機関の長の承認，および
医療機関の長と治験責任医師の間での治験実施計画書の確認
↓
- ④ 厚生労働省へ治験計画の届出
- ・ 治験審査委員会の意見書，実施医療機関の長の承認書
 - ・ 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書
 - ・ 治験実施計画書
 - ・ 説明・同意文書
 - ・ 症例報告書の見本
 - ・ 最新の治験薬概要書
- ↓
- ⑤ 治験の実施

図 II-9. 医師主導治験実施までの流れ

務を列記するが，非常に多岐にわたっており，ハードルは高い。

図 II-9 に医師主導治験の開始までの流れを示す。開始後も，各施設の治験責任医師は，治験薬の管理，モニタリングの実施，モニタリング報告書の確認・指摘事項への対応，監査の実施，治験調整医師からの安全性情報の収集，施設内にて発生した副作用の治験調整医師への報告，施設の倫理審査委員会への審査依頼（プロトコル改訂，安全性情報，モニタリング報告書など），治験中止の判断，記録文書の保管などの多くの業務をこなさなければならない。従来から医師，医療機関（治験管理室，治験事務

局）は企業から依頼される治験にしか慣れていないため，自らの治験実施における主体性を自覚するまでにはかなりの期間と苦悩を要するのが実態である。

14-5. これからの日本の臨床試験

韓国，台湾，シンガポールをはじめとするアジア各国はすでに，臨床試験の体制整備を官民あげて進めており，日本のライフサイエンス分野は国際競争力を獲得できるか否か，アジアをリードできるか否かの正念場を迎えようとしている。そうした状況のなかで，医師主導治験の体験を通じて臨床試験の重要性を産・官・学そ

して民が認知し、その基盤整備（アカデミック CRO の体制整備）を推進しなければ、将来、自国民の健康に関する種々判断について、外国データに依存せざるを得ない悲惨な状況を迎えることは必定である。

■文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針（国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針ホームページ参照：<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>）
- 2) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject〔日本語訳は丸山英二：平成9年度～平成11年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」を参照：<http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbul.pdf>〕
- 3) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use（EU 臨床試験指令）（当該指令に関する解説ならびに邦訳は、栗原千絵子：EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則．臨床評価 31：351-422，2004を参照されたい）
- 4) Tunis SR and Pearson SD：Coverage options for promising technologies: Medicare's coverage with evidence development. Health Affairs 25：1218-1230，2006
- 5) John I Gallin（編），井村裕夫（監修）：NIH 臨床研究の基本と実際，竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳，丸善出版事業部，2004

（藤原 康弘）

15

医師主導臨床試験 [2]

15-1. 医師主導臨床試験とは

医師主導臨床試験とは、治験における治験依頼者に相当する役割を自ら研究を行う医師が担う臨床試験のことをいう。医師主導臨床試験のなかには、治験として実施されるもの（医師主導治験）と治験でないものがあるが、治験に特有の手続きなどについては前項（II-14. 医師主導臨床試験 [1] / p.100）に委ね、本項ではより広く、医師が主導して臨床試験を行う場合の手順や問題点について概説する。臨床試験を主導するのは必ずしも医師である必要はないので、「研究者主導臨床試験」と呼ぶこともあり、本項でも医師と研究者という言葉とを区別なく用いることとする。筆者は生物統計家として、さまざまな形態の医師主導臨床試験に参加してきた。主にがんに特化した経験ではあるが、そのなかで得た知識をぜひ創薬育薬医療スタッフの皆さんと共有したいと思う。

臨床試験の依頼者と実施者がともに医師であるということは、臨床試験を実施する上でのすべての運営体制を研究者側が組織しなければならないことを意味する。一部の機能を外部に委託することも可能であるが、必要な機能の内容や実態を知らずして外部に委託することはできないため、運営側は臨床試験に必要な機能や手順についてすべて知っていることが必要となる。外部委託については後述する。

医師主導臨床試験は、製薬企業が治験としてはあまり行わないが臨床的に重要な仮説に対するエビデンス（科学的根拠）を創出するために必要である。例として、マーケットがあまり大

きくない疾患分野や対象集団への適応拡大のための治験や、手術など薬剤以外の治療法評価の試験、薬剤自体のレジメン（治療法）の工夫や、薬剤同士や薬剤と手術など他の治療法との組み合わせのレジメンを開発する試験などは、医師主導臨床試験として行う必要性が高い試験であろう。本来、治療法の開発につながらない医薬品・医療機器の開発はあり得ないが、一方で、医薬品・医療機器の開発のみで治療法の開発全体がカバーされるわけではない。すなわち、企業主導の治験と医師主導臨床試験とを合わせて治療法の開発が進むと考えられる。両者の間に大きな質の差があることは望ましくなく、両方があるからこそ医学・医療の発展につながるといえる。

15-2. 医師主導臨床試験に必要な機能

誰が主導するかによらず、また疾患によらず、そして臨床試験のタイプや規模によらず、臨床試験を実施するには必ず必要となる機能がいくつかある。ここではまず、それらの機能を列記し、次節（15-3）でそれらをどのように組織化するかについて述べる。機能の詳しい説明については、それぞれの項に譲る。

(1) 研究計画機能

研究の立案をして研究計画書（プロトコール）を作成し、研究終了後には論文を発表する機能である。日常臨床のなかから重要な clinical question を洗い出し、生物統計家とデザインを煮詰め、データマネジメントや試験の実施可能

性を考慮しながら clinical question に回答を出せるような試験計画を立て、研究計画書を作成することが重要となる。研究計画を立案し、結果を正しく発表するためには、臨床試験に精通した生物統計家を含めて議論を行うことが非常に有用である。現状では臨床試験に精通した生物統計家の数が少ないためすぐには困難だが、他分野の生物統計家に繰り返し臨床試験のコンテキスト（背景）を理解してもらうこと、大きな施設であれば生物統計家のポストを確保して育てていくことは長期的にみて有用といえるだろう。また、研究計画書は試験実施のマニュアルであるから、明瞭かつ網羅的に書かれている必要がある。十分に練られた研究計画書は章構成が似通ってくることもあり、優れた先行研究の研究計画書を参考にすることも有益である。研究計画を立ててから結果発表までには長い時間がかかるため、結果を発表するときの備忘録の意味を込めて、研究計画時の背景や決め事も研究計画書に書いておくことが重要である。

(2) 試験治療の実施機能

患者さんを試験にリクルートして登録、治療、追跡を行う研究実施の主役となる現場が担う機能である。現場には治療を行う臨床医だけでなく、試験関連業務のサポートを行う CRC（臨床研究コーディネーター）がいることが望ましい。CRC のサポートがあると臨床試験が円滑に進むことは医師主導臨床試験においても理解されつつあるが、治療でない場合には、①研究費の額が十分でない、②研究費による雇用の仕組みを作るのが難しい、③研究費による雇用は正規ポストでないため不安定である、などの事情から CRC のサポートを受けることが難しいのが現状である。根本的な解決のためには国家的な取り組みが必要であるが、現状では治療以外の臨床試験のサポートが行えるような形での CRC の雇用体制を、試験実施施設の事情に応じて工夫することが必要である。

(3) 生物統計に関する機能

臨床研究者の共同研究者として、臨床試験の研究デザイン、解析、論文化のサポートを行う機能である。しっかり練られたデザインが研究計画書に詳細に記載されていれば、その後の統計解析はそれほど難しいものではない。研究計画時のサポートについては前述のとおりであるが、臨床試験の専門家かつ医療者でない立場から、臨床試験が世に認められた科学的な方法で、かつ国民に役立つものとして行われていることを常にチェックするという機能も担うべきである。

(4) データマネジメント機能

データマネジメントは、データベースの構築と管理、データの収集・整理、個別データのデータベースへの登録・入力と管理、エラーの修正を含むデータの確認ととりまとめなど、試験開始前から終了後までのさまざまな段階における作業を通して、臨床試験の品質管理の中心となる機能である。医師主導で行う臨床試験では、データにはエラーが含まれるものだという認識が薄いため、データマネジメントの専任者を置かず医師自身がデータの管理を行うなど優先度を低く考える傾向がある。そのため、タイムリーにデータマネジメントが行えていないことが多く、結果として信頼度の低い臨床試験になってしまう。データマネジメントには固有の方法があるため、医師の片手間で行うのではなく、医師から切り離してノウハウのある専任者を置く（育てる）ことが臨床試験の品質管理と効率化に必須といえる。

(5) 試験のモニタリング機能

臨床試験において対象者の権利や安全が確保されているか、得られているデータは信頼できるかをモニタリングする機能である。被験者の登録が予定どおり進んでいるか、プロトコルどおりに試験治療が行われているか、逸脱・違反が多くないか、有効性・安全性が予想から大

大きく乖離していないか等を試験依頼者（医師主導試験の場合、試験実施者と同じ）側の目からチェックし、問題があれば現場にフィードバックすることによって対処する機能である。モニタリングは、実施施設でのモニターの活動（施設訪問モニタリング）だけを指すのではなく、上記の目的を達成できるのであれば中央モニタリングとして行うこともあり得る。定期的に試験の進捗状況を試験実施者側全員が検討することによって、試験の質の確保と試験継続のモチベーションの確保にもつながる。ただし、試験依頼者・実施者側が判断すべきでないことについては、第三者的監視機能に委ねなければならない。

(6) 第三者的監視機能

試験の計画が科学的・倫理的・医学的に妥当なものかの審査、試験が計画どおり進んでいるか、有効性・安全性が当初の予想から大きく乖離していないかなどの試験進捗モニタリング、試験終了後に試験が問題なく終えたことの確認などを第三者的に行う機能である。ランダム化比較試験における試験途中での有効性の群間比較（中間解析と呼ぶ）や、試験の継続に影響するような安全性情報の評価などのように、試験実施者が判断すると恣意的になってしまう可能

性があるような事項は第三者的監視機能として評価すべきである。第三者的機能を担う組織のなかには、臨床試験が対象としている疾患の専門家、臨床試験方法論の専門家、一般の方などを含むべきであるが、研究組織外の人材が不足していることや、第三者的監視をどのように行うべきか、責任とモチベーションを高める工夫など、まだまだ未成熟なことが多い。研究者同士が横の連携をとり、お互いに第三者機能を担うことによって試験実施の質が高まっていくことが期待される。

(7) 試験の運営に関する機能

臨床試験には多くの機能とそれを担うプレーヤーが参加するが、これらの間をつなぎ、試験運営に責任を持つ機能である。プロジェクトマネジメントの視点から、研究費の確保・配分・管理、研究者の管理、会議の運営、臨床試験の登録、それぞれの機能間の連携などに責任を持つ。この機能を担うためには、臨床試験の各機能について精通していなければならない。運営機能の重要性は実際に臨床試験を実施してみないとなかなか実感できず、初めて臨床試験を行う場合には軽視されがちであることが問題である。

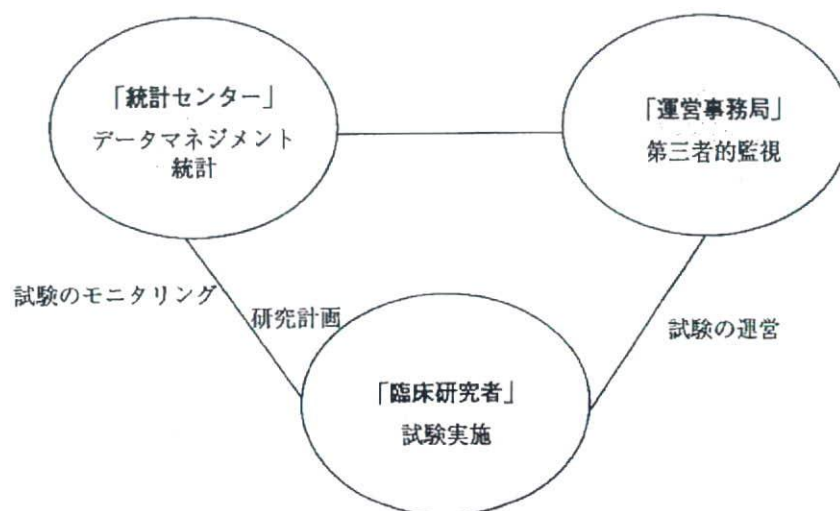


図 II-10. 恒常的な臨床試験組織

15-3. 臨床試験に必要な組織

臨床試験を実施するには、前節(15-2)であげた7つの機能を実現するような組織化が必要である。ここでは、筆者が経験した組織化の例を示す。構造を規定する大きな要因は、恒常的な組織かどうか、多施設共同臨床試験か単施設で実施される臨床試験かどうかであり、多くの場合以下にあげる3つの形態に分類できる。

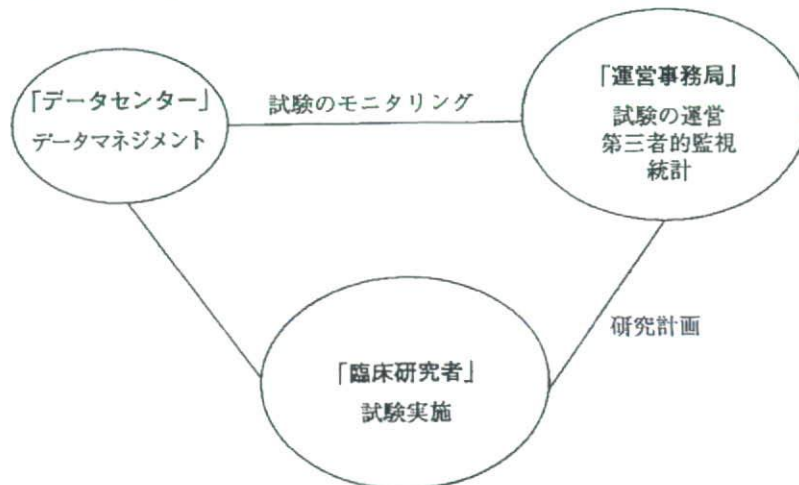
(1) 恒常的な臨床試験組織

がん治療の後期開発における医師主導臨床試験にみられるような恒常的な多施設臨床試験グループを運営するには、図II-10のような組織を作ることが世界的に一般的である。筆者の経験したなかでは、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)がそれにあたり、米国で代表的なものはSouthwest Oncology Group (SWOG)などがある。早期開発を恒常的に行うような大きな病院でも似たような組織を持つ。日本の国立がんセンターや、米国のハーバード大学ダナファーマーがん研究所、ジョンズ・ホプキンス大学がんセンターなどがこの例にあたる。特徴として、①データマネジメントと生物統計家からなる統計センターがある、②さまざまな運営事務を研究者の代わりに行う運営事務局がある、③臨床研究者の負担が比較的軽い、などがあげられる。別の大きな特徴として、④データ

ベースや情報インフラ管理のために十分な能力を有するシステム管理部門が必要となることがあげられる。多施設で実施される臨床試験と単施設で実施される臨床試験の最も大きな違いは、第三者監視機能を自前で持つか、施設の倫理委員会がその役目を担うかである。いずれにしろ、本項であげたすべての機能を自前で持つような組織である。恒常的な組織の場合に大きな問題となるのは、組織で働く人材の雇用の問題であり、それに対しては組織外にNPOや会社を作るなどして対応するという形が一般的となっている。

(2) 1つの多施設共同臨床試験を実施するための組織

大規模、あるいは中規模で単独1つの臨床試験を行う場合にも、十分な組織化が必要となる(図II-11)。その試験に限った組織となるため、自前でデータセンターを持つことは難しい。臨床試験に精通したメンバーからなる運営事務局が比較的大きな役割を担い、試験を運営していく形態をとっていくこととなる。筆者が関与した例では、データマネジメント業務を外部に委託したが、運営事務局業務とデータマネジメント業務の切り分けがうまくいかず、データセンターと研究者、データセンターと運営事務局の調整に多くの労力を費やした。



図II-11. 1つの多施設臨床試験を実施するための組織

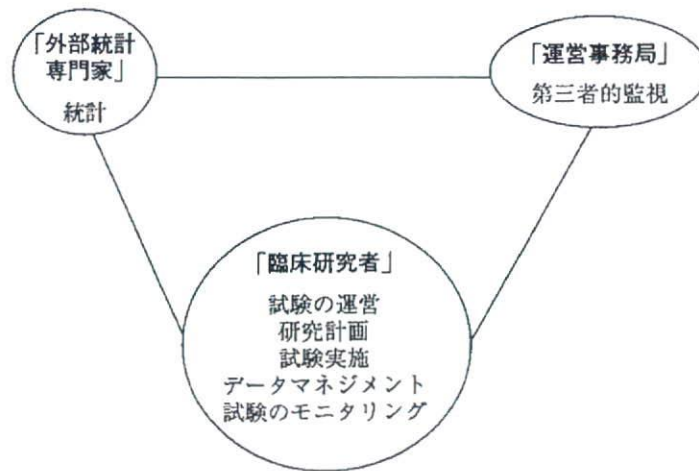


図 II-12. 1つの単施設臨床試験を実施するための組織

(3) 1つの単施設臨床試験を実施するための組織

小規模の臨床試験を行う場合にはこの形態をとることが多い(図 II-12)。どうしても自ら実施することができない機能である第三者的監視機能と統計相談以外は、臨床研究者が担うことになる。生物統計家への相談を省略する、自らデータマネジメントを行うなどしては、当然試験の質は低くなる。その結果、単施設の1つの試験の結果の信頼性はどうか、重要な clinical question にどこまで回答を与えられるかに関しては、誰も保証できない。したがって、臨床研究者自らがそのつど各種機能を担うやり方は避けるべきであり、単施設の臨床試験は恒常的に組織化できる規模の施設でのみ行うことが望ましい。

15-4. 機能の外部委託

組織化する場合に、これまでにあげた7つの機能はいずれも開発業務受託機関(CRO)などへの外部委託が可能であるが、通常の医師主導臨床試験では、研究計画機能(治験における治験依頼者の機能)と、ある程度の試験治療実施機能(施設)の目途があって始めるものであろう。それ以外を外部委託する場合にも、当然それ相応のメリット・デメリットがある。メリットは研究者の負担が減ること、試験の質が

上がること、デメリットは費用である。ただし外部委託の方法が不適切であると、研究者の負担も増え、試験の質も下がることになる。このようなことを避けるためには、外部委託する場合にも、それぞれの機能についてある程度の知識と経験が必要である。外部委託の費用は治験が基準となっている場合もあり、現在の厚生労働科学研究費ではすべてを外部委託することは難しい。恒常的な組織における雇用の問題と外部委託の費用、リソースの少なさを考慮すると、医師主導臨床試験をサポートするようなアカデミックな支援組織(Academic Research Organization, ARO)などを複数育てていくことが一つの解決方法といえるであろう。

15-5. 医師主導臨床試験が守るべきルール

わが国において、医師主導臨床試験は、治験および製造販売後臨床試験として実施されるものでない限り、それを規制する法律はない。しかしながら、ヘルシンキ宣言や臨床研究に関する倫理指針は守らなければならないルールである。これらは形式上守らねばならないだけではなく、研究が倫理的であるべきものであることから定められたルールでもある。研究がなぜ倫理的に行われたいといけないうか、倫理的に行うには何が必要かについては紙面の都合で他の項

に譲るが、研究の科学性、倫理性において治験とそれ以外で差があってはならない。

15-6. 臨床試験にかかる費用

臨床試験を行うには費用がかかる。臨床試験に必要な機能を実現するには必ず費用が必要であり、それが無い場合に科学的・倫理的な臨床試験を行うことは不可能である。したがって、手弁当で臨床試験を行うことは褒められることではなく、避けるべきである。医師主導臨床試験を実施するためにかかる費用は、疾患や治療の種類、試験の規模やタイプ、外部委託の有無、治験かどうかによって大きく異なり、適正価格が存在するかどうか分からない。しかし、何らかの数値を提示することは議論の始まりとなると思われるので、乱暴を承知で筆者の経験を述べたいと思う。たとえば、すべての機能を自前で持ち、年間1000名以上の登録を行う米国のがん多施設臨床試験グループや大規模がんセンターのいくつかに行ったインタビューによると、年間予算を年間登録数で割ると1名登録当たり数十万円となる。このうち1～2割は人件費を含むデータセンター費用として使われ、残りの多くはCRCを中心とした施設の人件費として使われている。登録数が少ない場合はより高くなると考えられる。財源は、国からの研究費、企業からの受託研究費、そして寄付である。筆者の所属するがん多施設共同臨床試験グループであるJCOGでは、米国の組織に倣ってすべての機能を自前で持ち、同程度のコストを実現しているが、財源のほとんどは公的研究費であり、研究費の性格上、施設のCRC雇用が難しく、なかなか進んでいない。JCOGでは2～3割がデータセンター費用として使わ

れているが、データマネジメント業務を民間のCROに外部委託した場合には、業務内容と会社によって1試験当たり数十万から数億円と大きな開きがある。

15-7. 臨床試験の基本的な考え方

—まとめに代えて—

繰り返しになるが、研究の科学性と倫理性はすべての臨床試験において同じように実現されなければならない。しかしながらわが国においては、規制する法律の有無、管轄当局や守るべき倫理指針の違い、用いることができる費用の差、研究者の意識と知識・経験の違いなどに起因して、単施設と多施設の臨床試験、治験と治験以外の臨床試験、臨床試験の分野（治療、医療機器や診断、疫学の予防介入など）の違いによって臨床試験の質の差が生じている。臨床試験を実施する者が臨床試験の実施に必要な機能を理解し、そのような機能でサポートされる臨床試験を実施することによってこそ、質の高い臨床試験が実施され、重要なclinical questionに対する正しい回答を得ることができる。その結果、医療が進むことによって社会への貢献ができ、臨床試験に対してより深い社会の理解を得ることができるであろう。

■文献

- 1) Green S, et al (著), 福田治彦 他 (訳) : 米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして, 医学書院, 2004
- 2) 大橋靖雄, 荒川義弘 (編) : 臨床試験の進め方, 南江堂, 2006
- 3) 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) : <http://www.jcog.jp/>

(山本 精一郎)

これからの治験—大病院の立場から

藤原康弘

Yasuhiro FUJIWARA

国立がんセンター中央病院臨床検査部長・治験管理室長・乳癌・腫瘍内科グループ長、
東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座特任教授

1 はじめに

2006年4月より始まった第3期科学技術基本計画において重点推進4分野の1つとしてライフサイエンスが取り上げられ、¹⁾ そのなかで「臨床研究・臨床への橋渡し研究」が戦略重点科学技術になったことに端を発し、2007年4月より「新たな治験活性化5カ年計画」²⁾ 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」³⁾ が開始され、同年8月には「新医薬品産業ビジョン」⁴⁾ も打ち出され日本における治験環境は大きく変わろうとしている。そのなかで、大病院はいかなる将来像を描いて治験を巡る体制改革に臨んでいけばいいのか私見を述べたい。

2 当院の治験の現状

国立がんセンター中央病院(以下、当院)は病床数600、標榜診療科24で常勤医師120名、常勤薬剤師16名、常勤看護師465名から構成される病院である。これまで当院では、抗がん剤の開発に貢献すべく製薬企業による多くの治験(以下、企業治験)を受託し、その数は表1(国立がんセンターホームページ(http://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/clinical_trial/index.html#04)上で公表)に示すように年間100件前後にのぼる。診療領域別、開発相別にみると、消化器がん、肺がん、乳がんといった国内患者数の多いがん種に加え、難治がんと呼ば

表1 当院で実施している治験

診療グループ	対象疾患	治験の種類	治験の枚(国際共同治験の件数)
呼吸器内科グループ	固形がん	第I相臨床試験	21
		第I相臨床試験	10
	肺がん	第I相臨床試験	3
		第I/II相臨床試験	1
		第II相臨床試験	3(1)
		第III相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	2
	抗がん剤治療に伴う貧血	第III相臨床試験	1
消化器内科グループ	大腸がん	第I/II相臨床試験	18
		第II相臨床試験	1
		第III相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	2
	大腸がん、胃がん	製造販売後臨床試験	1

	胃がん	第Ⅰ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	3
		第Ⅲ相臨床試験	2(2)
	食道がん	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	1
	消化管間質腫瘍	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
	悪性腫瘍	第Ⅰ相臨床試験	2
	固形がん	第Ⅰ相臨床試験	1
肝胆膵内科グループ			11
	肝細胞がん	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	2
		第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
	胆道がん	第Ⅲ相臨床試験	1
	膵がん	第Ⅱ相臨床試験	2
		第Ⅲ相臨床試験	2(1)
	膵内分泌腫瘍	第Ⅲ相臨床試験	1(1)
乳腺・腫瘍内科グループ			20
	乳がん	第Ⅰ相臨床試験	2(1)
		第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	5
		第Ⅲ相臨床試験	4(3)
		製造販売後臨床試験	3(1)
	卵巣がん	第Ⅲ相臨床試験	1(1)
	固形がん	第Ⅰ相臨床試験	1
	抗がん剤治療に伴う貧血	第Ⅰ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
	骨転移	第Ⅲ相臨床試験	1
乳腺外科グループ			2
	乳がん	第Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
血液内科グループ			17
	悪性リンパ腫	第Ⅰ相臨床試験	4
		第Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	1
	白血病	第Ⅰ相臨床試験	2
		第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	4
		第Ⅱ相臨床試験	2(1)
		第Ⅲ相臨床試験	1(1)
	多発性骨髄腫	製造販売後臨床試験	1
泌尿器科グループ			4
	腎がん	第Ⅱ相臨床試験	3
		第Ⅲ相臨床試験	1
緩和医療グループ			2
	がん性疼痛	第Ⅲ相臨床試験	2
小児科グループ			2
	小児悪性固形腫瘍	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
	深在性真菌症	製造販売後臨床試験	1
放射線診断部グループ			5
	肝細胞がん	第Ⅱ相臨床試験	3(2)
	MRI撮影時の造影	第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	1
	PTEG	医療機器	1
造血幹細胞移植グループ			1
	同種造血幹細胞移植	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
試験の総数			103

医師主導試験も含む。2008年6月現在。

O. Wada

表2 治験等実施状況(2007年度終了課題)

診療グループ	治験の数(件)	実施症例数(人)	契約症例数(人)	実施率(%)
呼吸器内科グループ	7	68	76	89.5
消化器内科グループ	7	59	67	88.1
肝胆膵内科グループ	1	12	15	80.0
乳腺・腫瘍内科グループ	10	82	99	82.8
血液内科グループ	4	32	35	91.4
泌尿器科グループ	1	2	2	100.0
脳神経外科グループ	3	1	7	14.3
緩和医療グループ	2	3	8	37.5
合計	35	259	309	83.8

治験の種類	治験の数(件)	実施症例数(人)	契約症例数(人)	実施率(%)
第Ⅰ相臨床試験	7	31	44	70.5
第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	2	17	19	89.5
第Ⅱ相臨床試験	18	122	147	83.0
第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	0	0	0	0.0
第Ⅲ相臨床試験	7	73	83	88.0
製造販売後臨床試験	1	16	16	100.0
合計	35	259	309	83.8

れる肝胆膵領域のがんや血液系悪性腫瘍にも積極的に取り組んでいること、製造販売後臨床試験の占める割合が1割前後(契約件数、登録例数共に)と低く、第Ⅰ相(がんの場合、第Ⅰ相は患者対象に実施される)あるいは第Ⅱ相試験の占める割合が高くなっていることが特徴である。これは当院として早期臨床開発への貢献を念頭においていることが背景にある。一方、実施率をみると表2(2007年度内で終了した課題で集計;前記同様ホームページで公表)のごとく90%弱となっているが、これは第Ⅰ相試験において契約時に設定している増量レベルの最高レベルの手前で最大耐用量が達成されることが多く、登録症例数が予定より少ない段階で治験が終了するため、契約症例数をベースとする集計では実施率が低くなってしまふことに起因している。近年、国際共同治験の振興がうたわれているが、がん領域では以前より国際共同治験あるいは国際共同の臨床試験が盛んであったこともあり、2008年6月現在で、6診療グループが18件の国際共同治験に携わっている(第Ⅰ相1件、第Ⅱ相4件、第Ⅲ相12件、製造販売後1件)(表1)。また、これまでに24件のEDC(electronic data capture)にも対応してきた。

当院の特徴として医師主導治験に積極的に取り組んでいることも挙げられる。これは、がん領域では未承認薬、適応外使用が国内外を問わず大きな問題である上に、最近の個人輸入の増加に伴って患者と医師双方が社会制度上保護されずに未承認薬/適応外使用薬を使用することが背景になっている。科学的にも、倫理的にも適正な環境での使用を促すことが重要であることから、厚生労働省の承認の遅れや製薬企業の開発の遅れに不満を呈するのではなく、臨床現場の既存の仕組みの中で解決すべきであると考え。表3に示すように、これまで7つの医師主導治験にチャレンジしてきた(うちイマチニブ、塩酸イリノテカン、S-1の治験は日本医師会治験促進センターからの研究費助成で実施、それ以外は厚生労働科学研究費の助成を得て実施(あるいは計画)した/しているものである)。保険外併用療養費制度(合法的混合診療)のもとで、医薬品・医療機器の承認に直接つながる医師主導治験に積極的に臨んでいくことは、難治疾患に臨んでいる医療従事者と大病院の使命の1つであるように筆者は考えている。

表3 医師主導治験 課題一覧

治験課題名	調整医師	自ら治験を実施する者	治験届提出	終了
再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	筆者	筆者	2004/11	2007/3
難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	当院医師	当院医師	2005/11	2008/6 (予定)
HER 2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 trastuzumab (Herceptin)/化学療法のランダム化第Ⅱ相試験	筆者	当院医師	2007/3	2010/2 (予定)
JCOG 0604 臨床病期Ⅱ/Ⅲ (T4 を除く) 食道がんに対する S-1 + CDDP を同時併用する化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験	他院医師	当院医師	2007/4	2010/4 (予定)
造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討	他院医師	当院医師	2004/11	2007/4 (予定)
膠芽腫に対するメシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド併用療法の臨床第Ⅱ相試験	当院医師	当院医師	中止	中止
GOG-0218 未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がんに対するカルボプラチン/パクリタキセル/ブラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くブラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くペバシズマブ単独投与のランダム化第Ⅲ相試験	当院医師	当院医師	2007/11	2010/3 (予定)

3 大病院に求められる治験・臨床試験支援体制

前述した治験の実施は治験責任医師・分担医師、治験コーディネーターのみならず治験事務局の事務官、臨床検査部や放射線診断部等の技師、各部門の看護師、薬剤師の方々の献身的な努力によって支えられてきたものではあるが、現体制の 120% 稼働だけに頼る方策には限界がきている。近隣アジア諸国への治験実施場所の移動や海外製薬企業の国内研究所閉鎖、国内製薬企業の海外での治験実施重視の姿勢への転換など、創薬における日本外しが目立つ現在、日本の患者の新規医薬品・医療機器へのアクセス権を確保するためのみならずライフサイエンス分野の国力維持のためには、海外を含めた産業界に対して各医療機関が治験実施場所として、これまで以上に魅力的に映る必要があると筆者は考えている。そのためには治験に関わる各種事務処理の効率化、患者登録のスピードの向上といった一般にいわれている事項に加えて、治験を含めた臨床研究全般に対する医療機関の体力向上を図る必要があると考える。特に臨床試験支援人材(治験コーディネーターというより、治験にとどまらず広く臨床試験を支援する臨床研究コーディネーター(CRC)やデーターマネージャー(DM))の養成と増員並びに臨床試験の進捗管理の電子化が大病院には求められていると筆者は思う。

図1に米国メモリアルスローンケタリングがんセンター病院(MSKCC)における臨床試験支援部門の体制を示す。500床あまりの病院において300名の非医療職の臨床研究サポート人材が配置されているのみならず、52名の常勤スタッフを擁する臨床試験の指令塔(Office of Clinical Research; 日本の治験事務局の拡大版)が設置されていることは注目に値する。³⁾これは治験・臨床試験に力を入れている米国の医療機関に共通の基盤整備であり、まさに Academic Research Organization (ARO) を内部に抱えて、大病院は自己完結型で治験・臨床試験を進めているのである。日本においても、大病院は今後 ARO 化を目指した体制整備を行

Ward

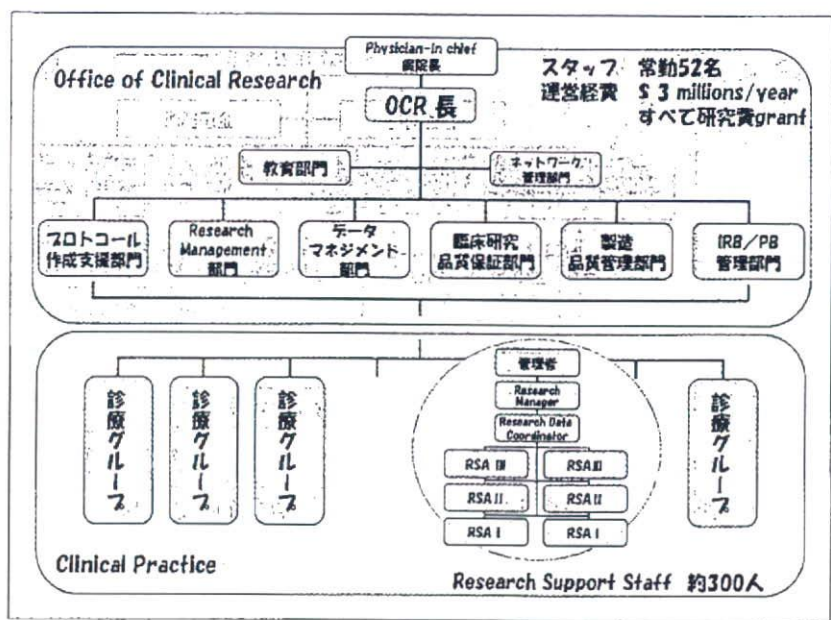


図1 MSKCC 臨床研究支援体制

い自らの商品価値を高めないと、産業界からの研究資金・開発品目の提供は望めないと思われる。また ARO 化を目指すにあたり、病院は臨床試験(含む治験)支援人材のキャリアトラックの整備を忘れてはならない。⁶⁾

当院では 2006 年度から、厚生労働科学研究費補助金を得て「がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発」という研究実施を通して、治験を含む臨床研究推進のためのインフラストラクチャー整備を行っている。当初は治験以外の臨床試験の推進を主たる目的においていたが、2007 年夏に当該研究費の受領が治験中核病院の要件になったことを受けて、治験とそれ以外の臨床試験も一体化した病院の整備をする方針に変更した。従来から存在していた治験管理室(治験コーディネーターのみから構成される)と治験事務局(治験審査委員会事務局並びに各種契約事項を担当)に加えて、臨床試験管理・推進室を設置(図 2)、医師主導治験の調整事務局業務や医師主導の臨床試験のプロトコルや CRF(case report form)作成へのアドバイス、患者のスケジュール管理や診療補助に 10 名弱の非常勤雇用の CRC と DM が従事している。⁷⁾ さらに 2008 年 10 月には、臨床試験・治療開発部(仮称)が当院薬物療法部を組織改編(看護師 5 名、薬剤師 2 名も増員となる)することで発足し、これまで院内ではっきりとした組織基盤を持たず活動してきた治験管理室、治験事務局、臨床試験管理・推進室が新しい部のもとで一体化して、当院の治験・臨床試験の支援に従事する予定である。このような十二分に人員の配置された組織・体制を整えることは、2008 年 4 月より導入された治験依頼等に係る統一書式の導入とあいまって、⁸⁾ 企業依頼治験の依頼者側の負担軽減につながるのみならず、企業治験でのノウハウを医師主導治験や治験以外の臨床試験(2008 年末には施行される予定の改訂版「臨床研究に関わる倫理指針」⁹⁾(未知・重篤な有害事象の医療機関内での正確な把握と当局への報告や臨床試験の実施状況の医療機関としての把握などを求められる))にも応用できることになり、病院側へのメリットも大きいものと思われる。

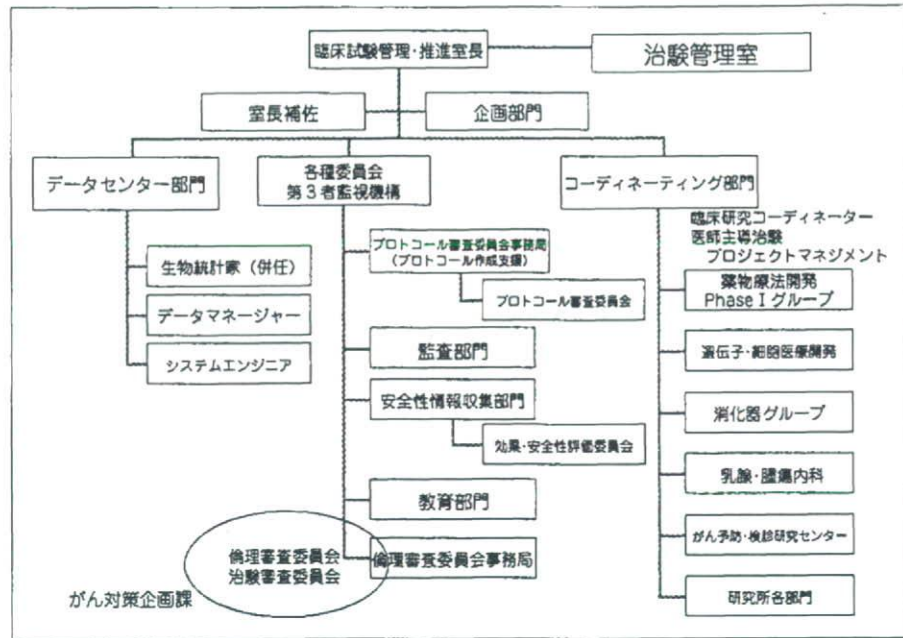


図2 CTCO 組織図(計画案)

4 おわりに

大病院の立場からみると、これから求められる治験への対応は正に国際競争力の獲得のための努力にほかならない。一方、2008年4月から始まった高度医療評価制度と治験との両立にも頭を悩ませなければならなくなるであろうし、これから導入されるスーパー特区制度への対応を求められる大病院もあるであろう。いずれにせよ、治験への参加を通じての最善の医療の実現を求めて、我々は絶え間なく努力していかなければならない。

本原稿は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業(臨床研究基盤整備推進研究事業)「がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発」(H18-臨研(機関)-若手-004)(主任研究者 藤原康弘)による。

参考文献

- 1) 第3期科学技術基本計画 <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon3.html> ;分野別推進戦略 <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihon3/bunyabetu2.pdf>(2008年6月1日アクセス)。
- 2) 新たな治験活性化5カ年計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>(2008年6月1日アクセス)。
- 3) 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略(http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3_b.pdf), <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>(2008年6月1日アクセス)。
- 4) 新医薬品産業ビジョン <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/08/dl/h0830-1b.pdf>(2008年6月1日アクセス)。
- 5) 厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)平成18年度 総括・分担報告書, がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発, 藤原康弘。
- 6) 総合科学技術会議, 分野別推進総合PT, ライフサイエンスPT, 第8回臨床研究の総合的推進に向けた検討(第1次とりまとめ), 支援体制と人材育成の強化に関する推進方策(案), 配布資料1-1, 1-2, 1-3 (<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bunyabetu2006/life/8zai/haihu8.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 7) 藤原康弘, 医薬品研究, 38, 646-650(2007)。
- 8) 治験の依頼等に係る統一書式(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/11.html> ; <http://www.jmacct.med.or.jp/plan/format.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 9) 厚生科学審議会科学技術部会第8回臨床研究の倫理指針に関する専門委員会, 2008年5月22日(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0522-1.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 10) 第1回高度医療評価会議の開催(2008年5月28日)について(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-4.html>) (2008年6月1日アクセス); 第5回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会, 2008年3月24日, 資料6(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/s0324-15.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 11) 「先端医療開発特区(スーパー特区)の創設」及び「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略(改定)について」, 厚生労働省, 2008年5月26日報道発表資料 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/05/h0526-1.html> (2008年6月1日アクセス)。