

## 特集

## 臨床研究論文を読む・書くための基礎知識

## II. 臨床疫学

小児領域の医薬品開発や標準的治療法  
確立のための臨床試験

玉田 篤 国立成育医療センター総合診療部

## Key Words

臨床試験  
小児領域  
医薬品開発  
標準的治療法要  
旨

小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる研究仮説を、効率よく検討していくための臨床試験の試験デザインにはどのような工夫がなされているのか考えたい。さらに、(小児領域の)臨床試験を主体的に計画・実施するときには、どのような点に留意しながら進めていかなければならないのかについて追記した。

## はじめに

本稿では、小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる、最適な臨床試験の試験デザインを考えるとという観点から、医学生物統計学をまったく専門としない、一小児科臨床医が話をするというスタンスをとることをお断りしておく。

観察的な研究などの末、ある治療手段(=介入、本稿ではおもに医薬品を想定している)の有効性や安全性が示唆されると、もっと確かなエビデンスを求めようという次の段階になる。

ある治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究を臨床試験という<sup>1)</sup>。医薬品などの開発や標準的治療法の確立のためには、一般的(抗腫瘍薬以外)には、①第Ⅰ相：健常人で安全性や薬物動態を検討する、②第Ⅱ相：患者で有効性や安全性につ

いて、とくに用法・用量を検討する、③第Ⅲ相：患者で有効性や安全性について、プラセボやこれまで標準とされてきた治療法を対照として比較検討する、といった臨床試験が計画・実施される。もちろん、医薬品の臨床試験の計画・実施は、Good Clinical Practice (GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準)という国際的な基準<sup>2)</sup>により、科学性、倫理性や信頼性がきちんと保たれるよう配慮されており、とくに承認申請を目的とした臨床試験(すなわち治験)の場合には、日本でも薬事法の中で法的位置づけがなされている<sup>3)4)</sup>。また、臨床試験の前には、いわゆる探索研究および非臨床試験が存在するが、本稿ではGCP、探索研究や非臨床試験については省略する。

最適な臨床試験の試験デザインを考えるとすることは、現実におこっていることの因果関係を推論できる試験デザインを、リーズナブルに

考えていくということである。研究者が考えるテーマを仮説にし、そのhypothesis (研究仮説) を効率よく検討していくために、考えなければならないことや工夫できることが多々ある。

## 臨床試験と治験

臨床試験と治験とはよく混同されるようであるので、説明を加えておく。

臨床研究には、広く、患者の診断や治療経過などをまとめた症例報告やケースシリーズから、調査研究や観察研究などを含む疫学研究や臨床試験などがある。前述したとおり、臨床試験とは臨床研究の一部であるが、ある医薬品（や医療機器）などの治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究である。その中でも、医薬品などの承認申請を目的とした臨床試験は治験とよばれている。治験はもともと製薬企業が医薬品などの承認申請をするために行うものであったが、2004年以降、研究者主導型のものが実施できることとなり、これらはおもに医師主導治験とよばれている。

面白いことには、本項に記したような、臨床試験と治験の単語の別は海外には存在せず、英語ではclinical trial一語のみしかないという話も聞いている。

## 臨床試験の試験デザインと医学生物統計家

臨床医が、ある医薬品や治療法が意味のあることである（ラショナル）ことを証明したいと思ったとする。その場合には、はじめの時点から、医学生物統計学の専門家と十分に相談することが絶対的に必要であるのは、すでに常識となっている。

臨床試験によって導き出された結果が真実により近い形であることを保証するために、①得られたデータを解析することで検討できるような研究仮説をしっかりと立てること、②研究はど

のような集団をもって行われるのか決定すること（ターゲット集団の決定）、③どのような対象を選択するのか決定すること（選択基準や除外基準の決定）、④臨床試験の研究仮説が証明できる最小の対象症例数（サンプルサイズの決定）を設定すること、⑤何をもって有効性を判断するのか決定すること（エンドポイントの決定）、⑥研究対象者内でバイアスを減らすためにランダム化や盲検化（困難であれば割り付けで工夫するなど）を考慮すること、⑦どのようなものを中止や脱落・違反として扱うのか決定すること、⑧適切な解析計画をたてて結果を解釈すること、⑨安全性・有効性の観点から臨床試験をモニタリングすること、などが大切なこととなってくる。

臨床医と医学生物学統計家とが協働してこれらを考えていくことは、臨床試験のはじめの段階から必要で、かつ大切であることはいまでもない。医薬品・医療機器の開発や標準的治療の確立のためには、どのような臨床試験の試験デザインを計画・実施すべきなのかが重要であるということである。

本項では、そのごく一部について簡単に解説したい。

### 1. randomization (ランダム化)

患者（被験者）をランダムに、プラセボ群（あるいは対照の治療群）と試験治療群に割り付けすることをいう。ランダム化によって、患者を恣意的に、ある特定の治療群に割り付けてしまうといったバイアスを減らすことができる。

ランダム化と無作為化とが同義語とされている教科書なども多いようであるが、実はランダム化というのは、きちんと統計解析ができるよう、統計的な偏りができる限り小さくなるように配慮されたものという意味合いがあり、その意味では、作為的に患者を割り付けることになるという側面があるために、ランダム化と無作為化は同義ではないという解釈をする人たちも

いる。

## 2. single blinding (単盲検)・double blinding (二重盲検)・triple blinding (三重盲検)

blinding (盲検化) の中でもよく知られているのは、二重盲検である。これは患者も臨床医も、どの治療が割り付けられたかを知らないことを意味している。単盲検は患者のみが知らないこと、三重盲検は患者と臨床医に加えて、結果を分析する分析者もどの治療が割り付けられたか知らないことを意味している。どの治療に割り付けられたかを知ることによって先入観が生じてしまい、有効性や安全性の評価にいろいろな形で影響することがあると予想されるが、blindingはそのような事態を排除し、結果がより真実に近い形となるよう配慮された手法である。単盲検より二重盲検、二重盲検より三重盲検のほうがより厳密な手法になるといえる。

小児領域の医師主導試験でも、今回はじめて、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験という、二重盲検比較試験が計画・実施されている。

なお最近では、blindingと同じ意味合いで、masking (マスキング) といわれることもある。

## 3. open-label study (非盲検試験)

患者も臨床医も結果を分析する分析者も、どの治療が割り付けられたかを知っている臨床試験のことである。意識的、あるいは無意識的に評価にバイアスが入ってしまうために、結果が真実に近い形にはなりにくいことが予想される。

抗うつ薬のある臨床試験で、非盲検試験では有効性が証明されたが、その後実施した二重盲検試験では有効性が見いだせなかったという有名な話もある。非盲検試験は、とくに国内の小児領域の医薬品開発の場面などではよく見受けられる手法であるが、そこにはきちんとした枠組みの中で臨床試験を計画・実施するというところに意義があるという解釈がなされていると想

像される。外科領域や致命的な疾患に関する臨床試験も非盲検で実施されるが、これもまた意義のあることである。

これに対して、比較対照をおかない open study (オープン試験, オープンラベル試験ではない) のことを単群試験とする教科書もあるようなので、注意が必要である。

## 4. prospective randomized open blinded-end-point method (PROBE法)

非盲検で試験治療を実施するが、盲検化して評価するというデザインもあり、これはPROBE法とよばれる。たとえば、安全性などの点から盲検化がむずかしいときに、エンドポイントの評価者のみが割り付けを知らされないままに評価するという方法である。

## 5. run-in design (試走期間付きデザイン)

臨床試験に参加することを考えているすべての患者に、まずは臨床試験前のある期間、プラセボを投与し、その試走期間中のアドヒアランス (簡単には患者サイドでしっかり治療法を守るといった意味である) のよかった人について、その後、ランダムに盲検でプラセボ群と試験治療群に割り付けて臨床試験を行っていく手法である。この手法には、臨床試験への介入のアドヒアランスやフォローアップ率を高める効果があるとされている<sup>5)</sup>。ただし、run-in後、安全性・有効性を確保できる患者のみ残してランダム化を行うことには倫理的に問題があるばかりでなく、対象集団をも変化させてしまうことになる。有効性の過大評価、副作用の過小評価につながることもあり、注意が必要である。

## 6. factorial design (要因デザイン)

ランダム化臨床試験でも、複数の、結果に影響する、比較的独立していると考えられる要因 (たとえば試験治療) を同時に評価する方法である。

医学生物統計の教科書には、Physician's Health Studyとして知られる、心筋梗塞に対する

アスピリン（試験治療A）効果とがんに対するβカロチン（試験治療B）の効果を同時に評価した研究例があげられていることが多い<sup>6)</sup>。これは対象者を、①試験治療A・試験治療B群、②試験治療A・プラセボB群、③プラセボA・試験治療B群と、④プラセボA・プラセボB群、の4群に分け、試験治療Aの評価は①+②と③+④（βカロチンに交互作用はないと仮定し層別解析する）、試験治療Bの評価は①+③と②+④（アスピリンに交互作用はないと仮定し層別解析する）で比較したものである。同時に評価される要因と結果の間に相互作用があると予想される場合には、その試験デザインは複雑になり、サンプルサイズも大きくなるため、むしろやらないほうがよい。要因デザインでは、複数の要因が（比較的）独立していることが重要となる。

#### 7. time series design（前後比較デザイン）

ランダム化はしていないが、同じ対象者で試験治療する時期と何もしない（対照）時期を設定して、双方を比較する方法である。群内比較デザインである。この方法での問題は、試験治療で効果があると判断したことが学習効果によるものであること、先に試験治療を行うもののほうが後に行うものより効果があるなどの時期効果や、carryover effect（持ち越し効果）がみられることである。

N-of-1試験というものもあって、これは1人を対象としてランダムにいろいろな試験治療を行い、それぞれの試験治療の効果を統計学的に評価する方法である。具体的には、1人の対象者に対して二つの試験治療のどちらかを盲検下にランダムに割り付け・実施・評価し、はじめの試験治療の影響がなくなった後にもう一方の試験治療の効果を評価するということを数回行うといったイメージである。対象疾患が臨床的に比較的安定している、試験治療をやめると比較的早期に元の状態に戻るなどの場合には、こ

の方法を使用しやすい。

なお、single arm study（単群試験）とは、たとえば先行研究、他の有望な治療や標準的治療法と比べるもので、試験内に対照群がないので、既存対照ともいわれる。群内比較デザインも単群試験である。

これに対し、群間比較デザインというのは複数群が存在する試験デザインであり、たとえばプラセボ群（あるいは対照の治療群）と試験治療群に割り付けするなどの、一般的によく行われるものである。

#### 8. crossover design（クロスオーバーデザイン、交差研究）

対象者をランダムに均等に2群に分け、一方には先にプラセボ、後に試験治療を、もう一方には先に試験治療、後にプラセボを割り付けする、群内比較デザインと群間比較デザインの二面性をもつ方法である。この方法はそれぞれの対象者が自身で対照となっているので、交絡（簡単には、結果に影響を与えるリスク因子との理解でもよい）の制御ができてることなどの利点もあるが、研究期間が2倍より長くなることや持ち越し効果などの問題もある。持ち越し効果を減らすために、washout period（回復期間）が設けられることがある。

#### 9. non-inferiority trials（非劣性試験）

すでに標準的治療が存在する場合、ある試験治療がこの標準的治療に劣っていることを否定（すなわち試験治療が標準的治療に劣っていないことを示す）できれば、その試験治療は受け入れることができるとする。その際、どこまで受け入れることができるかは、有効性以外の点、たとえば安全性などの点に依存することも多い。このどこまで受け入れるか、つまり、標準的治療に劣らないものとして試験治療を受け入れるところをゼロより小さい値（マイナスデルタ： $-\delta$ ）の限界値として設定している。

母集団の平均があると考えられる区間を信頼

区間というが、たとえば95%信頼区間であれば、100回同じ研究を繰り返し100個の信頼区間を推定したとき、95個が真値を含む区間ということである。非劣性試験では、信頼区間がこの $\delta$ をまたがなければ、試験治療は標準的治療に劣らないものとして試験治療を受け入れることになる。

## おわりに—追記

以上、小児領域の医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験について参考となるであろう、いくつかの事項を説明した。

おわりに、いくつか追記しておきたい。

第一に、臨床研究に関する指針などについて、臨床試験の計画・実施にあたり、GCPという国際的なルールが存在することについてはすでに記した<sup>2)</sup>。GCPはこのうちのICH Topic E6 (R1)にあたるが、小児領域の医薬品の臨床試験に関する事柄はICH Topic E11というガイダンスにまとめられている<sup>7)~9)</sup>。

この他、臨床研究に関する倫理指針というものも存在する<sup>10)</sup>。これは、GCPとともにヘルシンキ宣言を基に制定されており、ヒトを対象とする臨床試験の被験者保護など、適正な臨床試験の実施に関する遵守すべき事項、たとえばinformed consent (インフォームド・コンセント：IC) などが盛り込まれている。その他、疫学研究に関する倫理指針、医学研究に関する指針やconflict of interest (利益相反：COI) に関する指針などいくつかあるが、これらは厚生労働省のホームページに詳しい<sup>11)</sup>。

また、医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験について、「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からいえば、一小児科臨床医である筆者には、CONSORT声明 (1996年初版, 2001年改訂, 2004年に非薬剤治療での拡大がなされているが、ここでは2001年の改訂版を提示しておく) という論

文が役立つ。ランダム化比較試験の論文をどのように読むのか、どのように書くのかということについて書かれていると理解してよい<sup>12)</sup>。邦訳もなされている<sup>13)</sup>。

「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からは少しずれてしまう感も否めないが、以下追加しておく。実は、臨床研究論文を読むことと書くことにはかなりの隔たりがあると思うが、ここではあえて書く、すなわち、主体者となって臨床研究 (ここでは臨床試験) を実施するという立場で考えておこうと思う。

いくらevidence (証拠) が出たといっても、はじめの段階で承認申請を考えていなかった臨床試験結果をもって、承認申請に持ち込むことはむずかしいと心得ておくべきである。医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験の場合は、臨床研究計画書 (プロトコル) を練る段階から、臨床医と医学生物統計家だけでなく、臨床薬理専門家 (薬物動態など)、データマネージャー (データ収集計画が必要十分かなどの検討) や薬事にも精通している人 (臨床データパッケージの検討など) などの参加も考えておくべきものであり、いずれにせよ、ピアレビューされることが必要であると筆者は考えている。

臨床試験結果をどのような目的に使用するかについては、計画段階から、あらかじめ、ある程度結果を推定したうえで、きちんと考えておくべきものである。

臨床試験を計画・実施する際には、計画段階・実施段階・終了段階でしなければならないことがあり、はじめからそれらを想定し、緻密に考えていくことが重要である。

昨年度、厚生労働科学研究費補助金をいただき<sup>14)</sup>、実際に治験調整医師として携わっている医師主導治験 (小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験) を

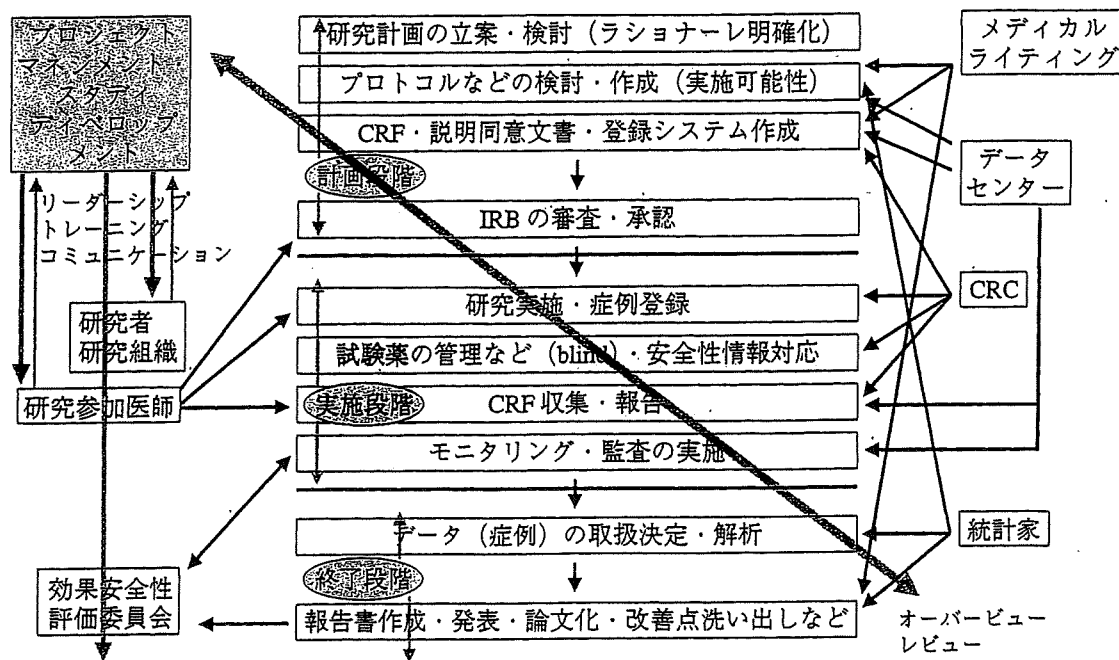


図 臨床試験の流れ

CRC: clinical research coordinator (臨床試験コーディネーター), CRF: case report form (症例報告書), IRB: institutional review board (治験審査委員会)

モデルとして、臨床試験プロジェクトマネジメントをどのように考え、行ったらよいかということについて作成してみた図表があるので、提示する(図、表)。

実際には、医師主導治験の場合にはこのようなことを考え、臨床試験を計画・実施していく(いった)わけであるが、いずれも承認申請を考えている場合の臨床試験としてみているため、細かい内容となっている。実際には、その臨床試験のめざすものに依じて、省略してよい部分が多くある。少しでも何かの参考としていただけるようであれば幸いである。

臨床試験の結果がポジティブデータ(期待どおりの結果)でなかったとしても、なんらかの形で結果は公表され、臨床現場に還元されなければならない。計画段階から結果の意義づけについては十分想定しておくことが大切である。ネガティブデータ(期待する有意差が得られなかった研究成果)であったとしても、それはそれで臨床でたいへん役に立つ情報である。とい

うより、以前より臨床試験登録は出版バイアス(そもそもネガティブデータが公開されない傾向にあるため、ネガティブデータが公正に解析に統合されないなど)、倫理的な側面や臨床試験推進などのためから必要であるといわれていた。結果、2004年のInternational Committee of Medical Journal Editors(医学雑誌編集者国際委員会:ICMJE)などが、臨床試験結果の論文の掲載には、その試験がある条件を満たした登録機関にあらかじめ登録されていることを必要条件とすることを表明したことを機に、いまや臨床試験の登録や情報公開はなされることになっていると心得る必要がある。

小児領域の対象は、新生児、乳児、幼児、小児および思春期年齢と幅広い。そのうえ、医薬品では剤形、薬物動態などでのきめ細かな対応が必要であり、研究の同意でも十分な配慮を要するところである。その意味からも、まだまだ小児領域で医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験が一般に行われているとはいい難

表 臨床試験のチェックリスト

【計画段階A】	【実施段階B】	【終了段階C】
<p><input type="checkbox"/>①研究のラシヨナール ・ラシヨナールは明確か (やる意味はあるか) ・試験の位置付け (臨床データパッケージ含む) は明確か <input type="checkbox"/>②人と費用の工面 ・研究費をどのように確保するのか ・人をどのように確保するのか <input type="checkbox"/>③標準業務手順書 (standard operating procedure: SOP) の確認 ・試験実施に必要な手続と運営に関する手順が定められているか <input type="checkbox"/>④プロトコルの作成 ・実施可能性はあるか (できるか) ・臨床専門家・臨床薬理学専門家・医学生・物統計家・データマネージャー・臨床試験経験者などによる検討が十分にできているか <input type="checkbox"/>⑤読みやすいか・理解しやすいか <input type="checkbox"/>⑥症例報告書 (clinical report form: CFR) の作成 ・プロトコルに準拠しているか (齟齬がないか) ・データマネージャー・臨床試験コーディネーター (clinical research coordinator: CRC) などによる検討が十分にできているか ・書きやすいか・理解しやすいか ・後で評価しやすいか <input type="checkbox"/>⑦同意説明文書の作成 ・被験者保護に配慮しているか ・プロトコルに準拠しているか ・CRCなどによる検討が十分にできているか ・読みやすいか・理解しやすいか <input type="checkbox"/>⑧試験業務概要書の作成</p>	<p>・製薬企業の協力が十分に得られているか <input type="checkbox"/>⑧登録システムの作成 ・データマネージャーなどによる検討が十分にできているか <input type="checkbox"/>⑨当該試験に特化したSOPについて各施設に確認 <input type="checkbox"/>⑩業務の委託 ・医薬品開発業務受託機関 (Contract Research Organization: CRO) や試験施設支援機関 (Site Management Organization: SMO) などへ委託する業務の範囲が明確か <input type="checkbox"/>⑪被験者に対する補償措置 ・補償等についても配慮しているか <input type="checkbox"/>⑫実施医療機関の長への文書の事前提出 <input type="checkbox"/>⑬試験審査委員会 (institutional review board: IRB) の準備・審査・承認 ・文書が網羅されているか ・必要な議論がなされているか ・試験実施についての検討が十分にできているか <input type="checkbox"/>⑭試験実施の合意 <input type="checkbox"/>⑮試験計画の届け出</p>	<p><input type="checkbox"/>①治験の入手・管理・品質確保 ・実施医療機関薬剤部の協力が十分に得られているか <input type="checkbox"/>②症例登録 ・選定基準は守られているか ・順調に進んでいるか <input type="checkbox"/>③効果安全性評価委員会 ・治験は継続してよいか ・プロトコルの変更は必要ないか ・必要な議論がなされているか <input type="checkbox"/>④安全性情報等の収集・報告 ・安全性情報の収集が網羅的に、遅滞なく、十分にできているか ・製薬企業からの情報収集も十分にできているか ・治験は継続してよいか ・実施医療機関の長や他施設に通知する必要はないか ・厚生労働大臣に報告する必要はないか <input type="checkbox"/>⑤CRF収集・報告 ・モニタリング (各実施医療機関に対して) ・被験者保護に配慮しているか ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・報告されたデータ (CRF) と原資料などの治験関連記録と齟齬がないか <input type="checkbox"/>⑦監査 (各実施医療機関、製薬企業やCROなどに対して)→治験のシステム (体制) と個々の治験に対して ・治験がGCP, プロトコルやSOPに遵守しているか ・データなどがきちんと記録、解析、報告されているか ・モニタリングと独立しているか</p>

い。

しかし、間違いなく時代は臨床研究推進の方向に向かっている。小児領域でも、皆で協力し合って質の高い臨床試験を計画・実施し、その結果からいえることを、今後、日本からも発信していくようになることを心から望んでいる。

### 文 献

- 1) 大橋靖雄, 荒川義弘: 臨床医学とEBM, 臨床試験. 臨床試験の進め方, 南江堂, 2-4, 2006
- 2) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice, 2006
- 3) 厚生労働省: 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20年厚生労働省令第24号, 平成20年2月29日
- 4) 厚生労働省: 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について. 薬食審査発第1001001号, 平成20年10月1日
- 5) Grady DG, Cummings SR, Hulley SB: Alternative Trial Designs and Implementation Issues. Designing Clinical Research, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 163-182, 2007
- 6) Hennekens CH, Eberlein K: A randomized trial of aspirin and beta-carotene among U.S. physicians. *Prev Med* 14 (2): 165-168, 1985
- 7) ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population, 2001
- 8) 厚生労働省: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて. 医薬審第1334号, 平成12年12月15日
- 9) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針 (平成21年4月1日より施行). 厚生労働省告示第415号 (平成20年7月31日全部改正)
- 10) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針質疑応答集 (Q&A) の周知について. 医政研発第1226001号 (平成20年12月26日)
- 11) 厚生労働省ホームページ: 厚生労働科学研究に関する指針  
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/jikenkyu/index.html#seibutu>
- 12) Moher D, Schulz kf, Altman D et al.: The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *JAMA* 285:1987-1991, 2001
- 13) 津谷喜一郎・小島千枝・中山健夫・訳: CONSORT声明: ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告. *JAMA* 日本語版 6月号: 118-124. 2002
- 14) 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「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(H18-臨研(機関)-若手-003) 平成19年度総括・分担研究報告書(プロジェクトマネジメント体制の整備2.) (主任研究者: 中村秀文, 分担研究者: 土田 尚)

#### 著者連絡先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
国立成育医療センター総合診療部  
土田 尚



# Neonatal Care

2009年第22卷8号 (通卷294号)

MC メディカ出版



## 新生児医療の最前線

2007年8月に小児への適応拡大が承認された麻酔用鎮静薬フェンタニルについて、医師主導治験による適応拡大の経緯と臨床における使用にあたっての注意点を解説する。

# 医師主導治験によるフェンタニルクエン酸塩注射液の新生児・小児への適応拡大の経緯と臨床使用の注意点

土田 尚<sup>※</sup>  
つちだ なお

### ● はじめに

今となつてはもう、新しい話と言えるものではありませんが、ここでは、医師主導治験によるフェンタニルクエン酸塩注射液（以下、フェンタニル注射液）の新生児および小児への適応拡大の経緯と臨床での使用について、個人の見解を含めお話しさせていただこうと思います。おそらく、国立成育医療センター治験管理室長の中村秀文先生と共にこの医師主導治験におけるフェンタニル注射液治験調整医師を担当していたこと、また医薬品承認審査に係る審査官の経験があったことなどのため、この原稿を書く役目が私に回ってきたのだと思います。

医師をはじめとする医療提供者には、適応拡大に関する視点では、フェンタニル注射液がわが国で初めて医師主導治験によって承認された品目であることから、小児領域の医薬品適応外使用（off-label use）やその解決に向けての取り組み、取り組みの一つの方策としての医師主導治験、臨床試験推進という流れでとらえてい

ただけると、小児領域の医薬品開発の理解の象徴であると考えていただけるでしょう。また臨床における使用に関する視点では、数十年にわたり日本を含む世界中で使用されてきた小児領域の一医薬品について、わが国で取ったドラスティックな対応やその後の臨床現場での使用の意味するところを酌むものとして読み進めていただけることを願っています。

### ● 小児領域の医薬品適応外使用とその解決に向けた取り組み

小児領域で使用される医薬品については、1960年代に既に Dr. Shirkey が、therapeutic orphan（治療上の孤児的状況）に置かれていると指摘しています<sup>1)</sup>。そして現在に至るまで、医薬品の適応外使用などは世界的にも小児領域の問題の一つです。もちろん日本も例外ではありません<sup>2)</sup>。なお、適応外使用とは、正しくは添付文書上に効能・効果や用法・用量が記載されていない内容で使用すること（狭義の「適応

※国立成育医療センター総合診療部  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1)

外使用) ですが、広義には、海外で承認されていても国内に成分が存在しない場合の個人輸入による使用や、試薬や合成化合物の使用などの意味合いを指すこともあるので注意が必要です。

米国でエイズ (acquired immuno deficiency syndrome ; AIDS) の子どもへの抗ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus ; HIV) 薬の必要性から小児の臨床試験の重要性が強調されたことなどもあって、1990年代から欧米ではこれらの解決に向けて、飴と鞭がその基本となる法制化 (米国の Best Pharmaceuticals for Children Act ; BPCA [2002年]<sup>3)</sup>、Pediatric Research Equity Act ; PREA [2003年]<sup>4)</sup>、FDA Amendments Act of 2007 [2007年]<sup>5)</sup>や欧州の Paediatric Regulation [2007年]<sup>6) 7)</sup> を含めた取り組みが進んでいます<sup>8)</sup>。日本にはまだこのような法律や規制はありません。再審査期間の延長や薬価の小児加算などは製薬企業へのインセンティブとなっているといった意見もあるようです。日本小児科学会薬事委員会による「小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン」(2004年)<sup>9)</sup>や厚生労働省による小児薬物療法検討会議 (2005年)<sup>10)</sup>、未承認薬使用問題検討会議 (2005年)<sup>11)</sup>などの活動も適応外使用問題解決につながります。しかし、10年ほど前の調査ではありますが、国内の小児の日常臨床で使用される医薬品で添付文書上、小児に対する明確な用法・用量の記載がないものが約

75%存在したという報告もあり<sup>12)</sup>、これが昨今大きく改善されたことはないと言ってよいと思います。

## ● フェンタニル注射液

フェンタニル注射液は、数十年にわたって世界的に使用されてきた医薬品です。日本でも、1972年に三共株式会社から販売が開始されました。2004年に、ドロペリドールとの併用などに限定されていたものが、いわゆる二課長通知<sup>13)</sup>によって、全身麻酔、全身麻酔による鎮痛、局所麻酔における鎮痛の補助、激しい疼痛 (術後疼痛、癌性疼痛など) に対する鎮痛に適応が拡大されました。しかしながら、細かい話とはともかく、国内外の小児麻酔専門医が長い間、2歳以下の乳児や小児に使用し、その経験の蓄積は十分であると臨床現場で考えられていても、わが国の添付文書の「その安全性が確立されていないことから2歳以下の乳児・小児には禁忌」という記載はそのままで、これを外すという議論がなされたことはありませんでした。

添付文書に記載された禁忌は、警告 (赤枠・文字も赤色) に続けて記載されるものであり、赤枠 (文字は黒色) で囲まれています。添付文書上、この禁忌を外す、あるいは小児領域での効能・効果や用法・用量を記載するにはそれなりの根拠を示して、規制当局で認めてもらう必要があります。なぜ添付文書上の禁忌を外し、効能・効果や用法・用量をしっかりと記載した



いのかと言えば、そうすることによって患児(や家族)にとって安全とされるものとなり、医師もまた安心して使用できることにほかならないという考え方があるからです。最近では医療安全の文脈から語られることが多くなっているように思いますが、私はこのことはとても重要だと考え続けています。

## ● 医師主導治験とフェンタニル注射液

日本は資本主義国ですから、製薬企業の利益につながりにくいものを開発するプライオリティは高くありません。フェンタニル注射液は麻薬ですし、ましてや新生児や小児での使用となれば、当然、製薬企業にとって何らかのインセンティブが働かなければ、開発を進めていく動機はないに等しいということになるでしょう。しかし、医師の側には(もちろん患児や家族にとって)小児領域での開発を進めたい理由があったことは前述したとおりです。

そのような折、2002年の薬事法改正で医師主導治験が実施可能となりました。これで製薬企業による治験ではなくても、医師や研究者が医薬品などの効能追加(多くは適応外使用解決)を目指す道筋が整えられたということになりました。

これが医師主導治験でフェンタニル注射液、特に小児での全身麻酔、全身麻酔における鎮痛の開発を進めていくことになった理由です。フェンタニル注射液の治験では日本医師会治験

促進センターからの研究費をはじめとした補助を受けました<sup>14)</sup>。なお、小児領域における医師主導治験の方法論の議論が十分でないところでのプロトコルのエンドポイントや用法・用量の取り決めなど、すなわち苦勞ということになります。これらは長野県立こども病院の宮坂勝之先生が詳しく書いておられるので、ぜひそちらをお読みいただきたいと思います<sup>15)</sup>。承認までの規制当局との幾多のやり取りを経て、2007年8月23日、フェンタニル注射液は国内医師主導治験では初めて、2歳以下での禁忌事項を外し、小児での承認を取得しました。

## ● フェンタニル注射液の審査

医薬品の承認審査は、「薬学、医学、獣医学、理学、生物統計学などの専門課程を修了した審査員が、品質、薬理、薬物動態、毒性、臨床、生物統計を担当し、審査チームを形成して審査を行う。審査の過程では、外部専門家と専門協議を行い、より専門性の高い見地から審査することを目指している」と、その業務を行っている独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、医薬品機構)のホームページにあります<sup>16)</sup>。厚生労働大臣はこの審査の結果を考慮し、薬事・食品衛生審議会に諮問し答申を受け、承認の可否を判断することになっています。

審査の過程は、すべてではないですが、審査報告書にまとめられ、公開されています。フェンタニル注射液についても閲覧でき、審査の内

表 フェンタニルを小児におけるバランス麻酔または大量フェンタニル麻酔に用いる際の用法・用量

・麻酔導入時

フェンタニル注射薬として0.02～0.1mL/kg（フェンタニルとして1～5μg/kg）を緩徐に静注するか、またはブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射薬として2mL/kg（フェンタニルとして100μg/kg）まで投与できる。

・麻酔維持

フェンタニル注射薬として0.02～0.1mL/kg（フェンタニルとして1～5μg/kg）ずつ間欠的に静注するか、またはブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。

（フェンタニル注射薬0.1mg「三共」・フェンタニル注射薬0.25mg「三共」の添付文書より一部改変）

容を垣間見ることができます<sup>17)</sup>

実際には、医師主導治験に組み入れられ、血漿中濃度を測定できた乳児は数例でした。審査では、公表文献の結果も踏まえた上で、その安全性について、「低出生体重児を含む新生児や乳児では血漿中濃度や脳内移行性が高くなる可能性はあると考えられ、低出生体重児、新生児および乳児に対して自発呼吸下で投与する場合は低用量から開始し慎重投与が必要で、患者の状態を観察しながら適切に用量などを調節すべきである」とされました。もともと、臨床現場でも、フェンタニル注射液は呼吸抑制の程度を観察しながら麻酔科医の管理下で慎重に投与されていましたが、添付文書上でもしっかり注意が喚起されることとなりました。

用法・用量についても、医師主導治験に加え、国内外の成書、公表文献、ガイドラインなどからある程度コンセンサスの得られたところと判

断されました。

ところが、審査の最後のほうで行われる専門協議で出た意見も参考にされ、新生児を対象としたバランス麻酔および大量フェンタニル麻酔の使用状況に関しては、製造販売後に統一的な方法で十分な情報を収集することが望ましく、製造販売後に当該患者における本剤の有効性および安全性について検討するという宿題が課せられました。

今回のフェンタニル注射液の新生児・小児への適応拡大は、わが国における医師主導治験としては、まだはじめの段階でした。最初のうちの医師主導治験となれば、以前からずっと臨床現場で使われていて、臨床現場での経験は豊富で、日本では適応取得ができていないとしても欧米をはじめ海外では適応取得できているような、今開発を進めたとしても製薬企業の直接の利益にはつながりにくい品目で実施される可能性が高く、事実、フェンタニル注射液もそうであったと想像されます。いろいろな点で、製薬企業にも相当の負担がかかったのではないのでしょうか。

医薬品の審査を経験したことがあるからという訳ではないですが、臨床で広く使用されている医薬品に、医師主導治験によって効能を追加するという初めての事態に直面したのは研究者である医師や製薬企業ばかりでなく、規制当局たる厚生労働省や医薬品機構（含専門委員）も同じことでした。そういった意味から、フェンタニル注射液は、日本で最初に医師主導治験に



よって効能が追加された品目であり、その過程・結果はたいへん意義深いものであって、陰日向に多くの労苦が存在していたこと、今なお存在していることを忘れてはならないと思います。

## ● フェンタニル注射液の 臨床使用での注意点

臨床現場でフェンタニル注射液は当たり前のようによく使用されてきたので、もしかしたら中には、2007年8月まで新生児や小児に使われることが適応外使用であったとか、効能追加のためにこのような涙ぐましいプロジェクトが動いていたとか、あるいは「そもそも適応外使用って何？」という方がおられるかもしれません。

医薬品の承認審査を経験した小児科医としては、個人的には、有効性・安全性が確かめられた医薬品を日常臨床で使用するということは、患児や家族にとってはもちろんのこと、医師にとっても安心して診療に専心できることとなりますので、ひいては医療安全につながるものと考えています。ですから、新生児科医、小児科医や小児麻酔科医をはじめとする医療提供者にも、このような文章を通じて、どれほど臨床現場での経験知が高いものであったとしても、安全で有効な薬を人々に届けるためにはきちんとした手続きが必要とされることや、そのために働く人々の存在があることを知っていただくのはとても重要であると思っています。

今や成人の世界では、剤形の違うフェンタニ

ル製剤や複数のオピオイドをその特性によって使い分けられていることは想像に難くありません。新生児を含む小児麻酔科臨床現場では、ずっと慣れ親しんできたと言えるフェンタニル注射液であっても、今まで述べてきたような事情を抱えている訳です。ですから、フェンタニル注射液であっても承認された効能・効果や用法・用量以外で使用する、小児での安全性や有効性がその眼で確認されたとは言えないであろう剤形違いのフェンタニル製剤を使用することや他のオピオイドを特性によって使い分けるといったことは、子どもの世界ではまさしく適応外使用であって問題であると言わざるを得ません。医師の裁量の範囲として使用したい場合には、その旨をしっかりと心に刻み、熟考し、必要な種々の措置を取った上で状況によって判断する、ということになるかもしれません。

## ● おわりに

フェンタニル注射液が象徴であったと言えますが、日常臨床で頻用される医薬品などについては、添付文書に一度目を通してみてはいかがでしょうか。その使用が適応外であったことに新たに気付くこともあるかもしれません。医薬品などの添付文書については医薬品機構のホームページから簡単にアクセスすることができます<sup>18)</sup>。

適応外使用問題解決を含み、使用されるべき医薬品は開発する方向で考えていかななくてはな

りません。

子どもに使用される可能性のある医薬品や医療機器について、きちんと安全性や有効性が適切に確認され、適正に臨床使用されることが当たり前に行われるしくみが早くでき、根付くことを願ってやみません。

#### ■参考文献

- 1) Shirkey, HC. Editorial Comment. Therapeutic Orphans. J. Pediatr. 1968, 72 (1), 119-120.
- 2) 米子真記ほか. WHO 小児のためのエッセンシャルメディシンについての日本の適応調査. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 21 (1), 2008, 108-13.
- 3) Comments-BPCA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049874.pdf>
- 4) Comments-PREA from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM077853.pdf>
- 5) Comments-FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA) from the FDA Pediatric Drug Development. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf>
- 6) Regulation (EC) No 1901/2006 from the Official Journal of the European Union. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049870.pdf>
- 7) Regulation (EC) No 1902/2006 from the Official Journal of the European Union. [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1902/reg\\_2006\\_1902\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf)
- 8) 土田尚. 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み. 日本小児アレルギー学会誌. 23 (1), 2009, 83-90.
- 9) 日本小児科学会薬事委員会. 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン (平成 16 年度). 日本小児科学会雑誌. 109, 2004, 76-7.
- 10) 厚生労働省小児薬物療法検討会議. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 11) 厚生労働省未承認薬使用問題検討会議. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 12) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析. 厚生科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野 医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 分担研究. 平成 12 年度研究報告書.
- 13) 厚生省健康政策局研究開発振興課長・厚生省医薬安全局審査管理課長. 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて. 研第 4 号, 医薬審第 104 号, 平成 11 年 2 月 1 日.
- 14) 社団法人日本医師会治験促進センター. <http://www.jmacct.med.or.jp/>
- 15) 宮坂勝之. 医師主導治験とは: 本邦で最初の医師主導治験 (フェンタニルクエン酸塩適応拡大) の治験から. 臨床麻酔. 32 (3), 2008, 589-605.
- 16) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/outline.html>
- 17) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書. [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r07/0702/43057300\\_21800AMX10188000\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r07/0702/43057300_21800AMX10188000_A100_1.pdf)
- 18) 医療用医薬品の添付文書情報. [http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)

(追加資料 1)

外部研修・視察・会議等詳細





# 第3回 DIA アジア新薬開発カンファレンス

2009年5月28日(木)～29日(金) | タワーホール船堀 〒134-0091 東京都江戸川区船堀4-1-1

プログラム委員長  
齋藤 宏暢  
第一三共株式会社

プログラム副委員長  
村尾 典昭  
メルツファーマシューティカルズ

リン・スー  
Wyeth Pharmaceutical Co., Ltd., China

プログラム委員  
ボウ・キュン・チョイ  
KFDA, Republic of Korea

ウエン・ドウ  
Sanofi-Aventis Korea, Republic of Korea

海老原 恵子  
万有製薬株式会社

リー・リン・リウ  
Bureau of Pharmaceutical Affairs,  
Department of Health, Chinese Taipei

大石 圭子  
シミック株式会社

小野 嘉彦  
ファイザー株式会社

佐藤 淳子  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

田中 義信  
万有製薬株式会社

宇山 佳明  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

スプリング・ワン  
Eli Lilly Asian Operations, Limited, Hong Kong

許 平  
EPS China Co., Ltd.  
EPS インターナショナル株式会社

諮問委員  
成田 昌稔  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

チー・チョウ・リャオ  
Bureau of Pharmaceutical Affairs,  
Department of Health, Chinese Taipei

イル・ソプ・リー  
GlaxoSmithKline Korea, Republic of Korea

但野 恭一  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

## 概要

第1回 DIA アジア新薬開発カンファレンスが2007年5月に、第2回カンファレンスが2008年5月に開催されました。医薬品開発に関わる企業並びに規制当局の関係者が多数集まり、アジア諸国における医薬品開発に関する様々な課題についての活発な議論が交わされました。

第3回のカンファレンスでは、プログラム委員に、アジア諸国(とくに中国、韓国、台湾)から、アジアにおける医薬品開発に積極的に取り組んでおられる方々に加わっていただき、アジア地域における、より重要かつ各地域に基づいた話題を選びました。

今回の主なテーマは以下のとおりです。

- 1) アジア諸国の疫学調査とマーケットニーズ
- 2) ケーススタディー：アジアにおける臨床試験(戦略とオペレーション)
- 3) アジア各国の規制当局に聞く

演者として、中国、韓国、台湾及びシンガポール等の地域から、医薬品開発に関する各国の専門家を招聘し、お互いの経験を共有し、アジアのヘルスケアと患者に対して貢献することを最終ゴールとして議論を行います。さらに、医薬品医療機器総合機構の審査担当者、アジア地域の国民の健康に貢献する新しい医薬品開発を目指して具体的に議論する場を設けております。

第1日目に行われる懇親会では、恒例の“What's the DIA World?”も企画しております。

## 参加対象

このプログラムは下記に従事されている方に特に有益です。

- ▶ 臨床開発ご担当者
- ▶ 薬事ご担当者
- ▶ 治験現場でのご担当者
- ▶ GROおよびSMOご担当者

## 卓上展示申込受付中

詳細については、下記のDIA日本事務所までお問い合わせください。

- ▶ 電話: 03-5833-8444
- ▶ Fax: 03-5820-8448
- ▶ Email: diajapan@diajapan.org

日本語・英語間の同時通訳あり

DIAホームページ(www.diahome.org)よりオンライン申込も受付中です。

ドラッグ・インフォメーション・アソシエーション・エルエルシー 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2-19-9 マルエイビル4階  
Tel 03-5833-8444 Fax: 03-5820-8448 E-mail diajapan@diajapan.org

## SASによるグラフ出力 (2日間)

115,500円(本体価格110,000円)／チケット捺印数:2

### 受講対象

SASのグラフィック機能を利用してさまざまなグラフを出力したい方

### 前提知識

「SASプログラミングI」を受講済みか、同程度の知識のある方

### 学習内容

カラーグラフィックの作成、編集、管理についての拡張機能を豊富なサンプルをもとに学習します。  
グラフテキスト、プロット、チャートの作成やODSを利用したHTMLファイル、ポストスクリプト、PCLファイルの作成、ANNOTATE機能、グラフの管理機能などのグラフィック機能を習得していただきます。

### コンテンツ

- はじめに
  - ・SAS/GRAPH®の特徴
  - ・SAS/GRAPHプログラムの処理
  - ・コースデータ
- 制御テキスト出現
  - ・SAS/GRAPHのテキストアプリケーション
  - ・テキスト制御オプション
  - ・テキストグラフィックスの作成
  - ・テキストオプションの追加
  - ・テキスト位置の指定
  - ・グラフィックオプション
- 2次元データの表示
  - ・GPLOTプロシジャ
  - ・プロットエリアの拡張
  - ・軸の制御と拡張
  - ・複合プロットとプロットライン
- 棒グラフと円グラフ
  - ・GCHARTプロシジャ
  - ・チャート統計量の表示
  - ・棒グラフの拡張
  - ・棒のパターンのスタイルとカラーの定義
  - ・棒グラフの分類と分割
  - ・円グラフ
- マップデータの表示(自己学習)
  - ・はじめに
  - ・地図の作成
  - ・地図の拡張
  - ・マップデータセットの使用
  - ・ブロックマップとプリズムマップ
- Output Delivery System(ODS)
  - ・ODSに関する概要
  - ・HTML出力
  - ・ポストスクリプトとPCLファイル

- ・ウェブドライバ
- Annotate機能を使用したSAS/GRAPHの拡張
  - ・はじめに
  - ・Annotate変数
  - ・Annotate機能を使用したX/Yプロット
  - ・Annotate機能を使用した棒グラフ
  - ・Annotate機能を使用したマップグラフ(自己学習)
- SAS/GRAPH出力の管理と再表示
  - ・グラフに名前を付けて保存する
  - ・スクリーン・モードでのGREPLAYプロシジャの使用
  - ・テンプレートの作成
  - ・ラインモードでGREPLAYプロシジャの使用(自己学習)
  - ・カラーマッピング(自己学習)
- 追加トピック(自己学習)
  - ・3次元のデータ表示

## 対象プロダクト

SAS/GRAPH

# 第11回臨床薬理試験研究会

日時；2009年6月6日(土) 9:30~17:50 (懇親会 18:00~20:00)  
場所；北里大学 薬学部 コンベンションホール  
東京都港区白金 5-9-1 電話；03-3444-6161

9:30 開会挨拶 熊谷雄治 (北里大学東病院)

9:35 パネルディスカッションⅠ 『医薬品の早期臨床開発における効率化及び高確度化のツール』(各25分)

座長：渡邊裕司 (浜松医科大学)、東 純一 (大阪大学)

1. 医薬品開発におけるモデリング&シミュレーションの応用 鈴木昭之 (ファイザー)
2. 創薬における Biomarker 利用の有用性 (がん領域) 西尾和人 (近畿大学)
3. 分子イメージング技術の創薬への応用 (CNS 領域) 須原哲也 (放射線医学総合研究所)
4. 臨床開発と PGx：早期開発過程での実践的課題 劉 世玉 (武田薬品工業)
5. Discussion (45分)

12:00 昼食休憩 (幹事会)

13:30 総会 (次回の開催案内)

13:35 パネルディスカッションⅡ 『小児臨床薬理試験の現状と課題』(各25分)

座長：中村秀文 (国立成育医療センター)、立石智則 (弘前大学)

1. 小児臨床薬理試験の現況・必要性 中村秀文 (国立成育医療センター)
2. 小児試験デザインの留意事項 今井康彦 (プリストルマイヤーズ)
3. 小児 PK 試験の実例：アレルギー性疾患治療剤  
多々見真司 (日本ベーリンガーインゲルハイム)
4. 小児適応追加の現状：特に臨床薬理試験について 佐藤淳子 (PMDA)
5. Discussion (40分)

15:55 休憩 (コーヒー他)

16:20 パネルディスカッションⅢ 『ANTCliPh の活動状況 ～ANTCliPh 活動5周年を迎えて～』  
(前2題20分、後2題15分)

座長：内田英二 (昭和大学)、大橋京一 (大分大学)

1. 不整脈治療薬を用いた腎機能低下者の薬物動態 原田和博 (笠岡第一病院)
2. 中枢神経系用剤の病態時薬物動態 野元正弘 (愛媛大学)
3. ANTCliPh の登録状況と現在までの実績 ～事務局の立場から～  
飯島 肇 (北里大学臨床薬理研究所)
4. ANTCliPh の今後の展開 内田英二 (昭和大学)
5. Discussion (15分)

17:45 閉会挨拶 洞井由紀夫 (エーザイ)

18:00 懇親会 (於：北里本館 1階学生食堂)