

臨床研究を

うまくすすめるには？



きっちりとした研究計画書を書く。

研究計画書はなぜ必要でしょうか？

研究計画書がないとどうなるでしょうか？

- ◆ 倫理委員会の審査などによる外部評価ができなくなる。
- ◆ 安全性情報の報告や補償などが文書化されていないため、被験者に対する保護がおろそかにされる。

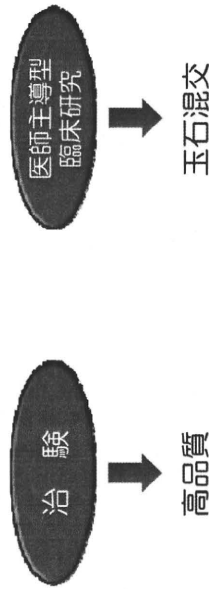
⇒ 臨床研究の科学的妥当性・倫理的妥当性を確保するため。

- ◆ 研究者が、研究の流れをすべて暗記しているわけではないので、適格基準や観察項目などの様々なことが抜けてしまう。
- ◆ 適格基準などをきっちり定義し、文書化しないと、研究者・研究協力者の解釈が異なることが多くなる。

⇒ 臨床研究の質を確保するため。

我が国の臨床研究の質は？

治験と医師主導型臨床研究のダブルスタンダード状態

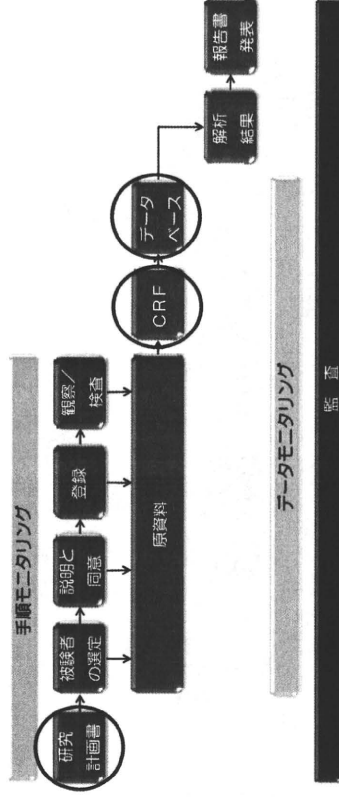


不正疑惑：日本人医師が著者の論文 英医学誌に03年掲載

英医学誌「ランセット」に掲載された慢性骨髄性白血病の投薬治療に関する日本人著者の論文に不正の疑いが湧き、同誌が10月上旬に論文を取り下げたことが分かった。論文は03年1月に掲載された。調査した結果、(1) 患者から文章で同意を得ていない、(2) 統計処理の専門家がチームにいない、などの報告をまとめ、同誌が論文を取り下げた。医師は取扱いに対し「患者には指ってほしかったので、併用が有効と推測される患者をあらかじめ調べて併用群に移り分けた」と語った。

英日新聞 2009年11月21日 2時30分 更新：11月21日 2時40分

臨床研究の質とその管理と保証



臨床研究に必要な書類とは？

- ◆ 臨床研究計画書（プロトコル）
 - ◆ 説明・同意文書
 - ◆ 症例報告書（CR）
- それ以外にも
- ◆ 統計解析計画書
 - ◆ データマネージメント手順書 など

■研究を進める上での指図書となる。
 ■研究の途中で、いろいろな人が確認する。
 ■書いていない項目があると困る。
 （例：イベントが起こった後も、試験薬剤を継続するのですか。）

研究計画書の読者は？

- ◆ 臨床研究に携わるすべての人
 - 医師
 - 看護師
 - CRC
 - 薬剤師
 - データマネージャー
 - 生物統計家
 - 事務担当者
- ◆ IRB委員・倫理委員
 - 外部委員
 - 非専門家
- ◆ そのほか
 - 監査担当者
 - 患者

研究計画書の読者は？

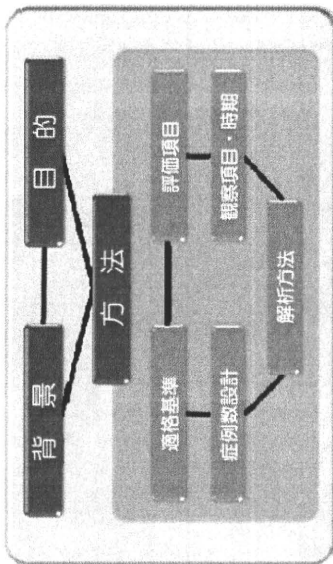
- ◆ 臨床研究に携わるすべての人
 - 医師
 - 看護師
 - CRC
 - 薬剤師
 - データマネージャー
 - 生物統計家
 - 事務担当者
 - ◆ IRB委員・倫理委員
 - 外部委員
 - 非専門家
 - ◆ そのほか
 - 監査担当者
 - 患者
- 臨床研究に関する知識が
少ない人たち

研究計画書を作成するうえでの基本5要素

- ◆ 平易な表現で
- ◆ 簡潔な記載で
- ◆ 矛盾がないように
- ◆ 誤解の余地がないように
- ◆ 実施可能な内容で

矛盾がないように

プロトコルの記載には、整合性を保つ



まずチームで プロジェクトペーパーを作成しましょう

- 自己紹介(所属、名前、やっていること) 15秒 × 8人 = 2分
- チームリーダー、(ホワイトボード)、パソコン 4分
- 各自のプロジェクトペーパーの発表 3分 × 8人 = 24分
- どのような計画にするか目的決定 15分
- 各項目を討議 60分
- 最後のまとめ 15分

時間がたりなければ、お昼ごはん時間も食べながら討議してもらってもいいです。

研究計画書に必要な項目は？（観察研究での例）

構成要素	目的
リサーチクエスチョン	本研究により明らかにする疑問は何か？
背景と重要性	この研究疑問は、なぜ重要なのか？
デザイン 時間の流れ 疫学的手法	研究をどのように構築するか？
対象 適格基準 抽出方法	対象は誰で、どのように抽出するか？
観測変数 予測変数 交絡変数 結果変数	集めるべき測定項目はなにか？
統計的事項 サンプルサイズ 分析方法	研究サイズはどれくらいで、どのように解析するか？

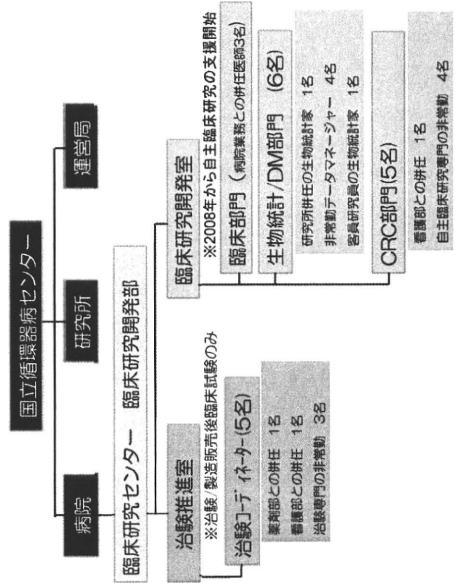
Designing Clinical Research 3rd Edition, Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, Walters Kluwerより変更

アカデミアにおける 臨床試験サポート体制の現状

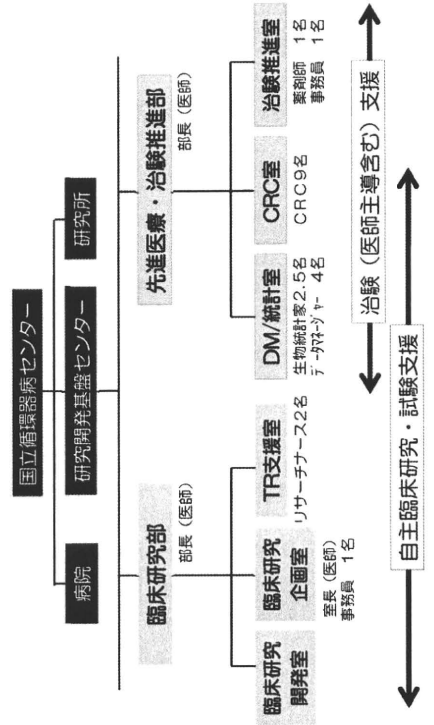
国立循環器病研究センター
研究開発基盤センター
臨床研究部
朝倉正紀
先進医療・治験推進部
山本晴子

国立循環器病研究センターの 臨床研究支援体制

いままでの臨床研究支援体制



新しい臨床研究支援体制



いままでの臨床研究支援体制

臨床部門

倫理委員会支援
補償保険手続き窓口
臨床試験登録支援
論文作成補助

症例報告書作成
データ管理システム作成
登録割付システム作成
解析計画書作成
データ入力・クリーニング
中間集計/解析
データ固定、データセット作成
解析、論文作成補助

研究内容相談
研究計画書作成協力

関係部署の調整
症例スクリーニング
ICの補助
情報収集
安全性情報収集
症例報告書作成

CRC部門

DM/統計部門

当センターの自主臨床研究の特徴

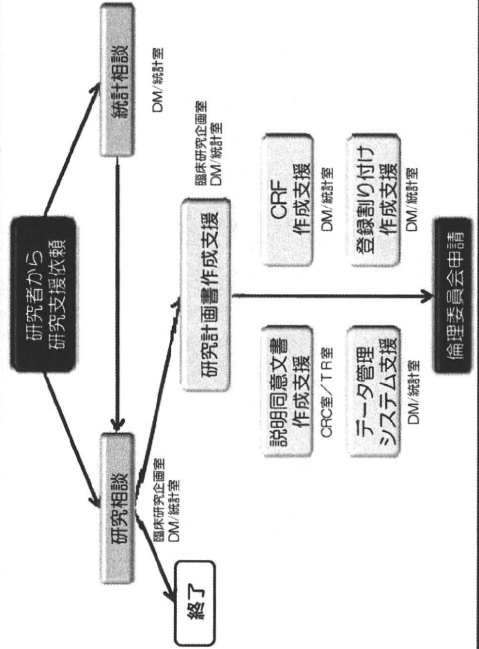
- ▶ 観察研究が多くを占めている
(倫理委員会の承認56課題中、43課題が観察研究)
- ▶ 1課題あたりの症例数はさまざまで、数例～数百例のものまである
- ▶ 年間の課題数も多く、研究デザインも多岐にわたるため、一律の支援内容ではすべてに対応することが困難

当センターの自主臨床研究支援状況

年	研究デザイン	薬/機器/他	単/多施設	DM	CRC	登録例数	状況	備考
07	前向き・観察	他	多	○	○		終了	
07	治癒介入	他	単	○	○	6/12	実施中	ヒト幹細胞
07	前向き・観察	ゲノム	単	○	○		終了	
08	前向き・観察	ゲノム	多	○	○	181/200	実施中	
08	前向き・観察	機器	多	○	○		実施中	
08	前向き・観察	他	多	○	○	334/400	実施中	
08	前向き・観察	他	単	○	○		実施中	
08	治癒介入	医薬品	多	○	○	1/10	実施中	高度医療
08	前向き・観察	医薬品	単	○	○		実施中	
09	前向き・観察	ゲノム	多	○	○		実施中	
09	治癒介入	機器	多	○	○	5/5	実施中	
10	前向き・観察	医薬品	多	○	○		実施中	
10	前向き・観察	ゲノム	多	○	○		開始前	
10	前向き・観察	ゲノム	多	○	○		開始前	
10	治癒介入	機器	単	○	○		開始前	
10	治癒介入	食品	単	○	○		開始前	食品試験
10	前向き・観察	機器	多	○	○	4	実施中	
11	治癒介入	医薬品	多	○	○	未定	準備中	医師主導治験

当センターの自主臨床研究支援の流れ

—倫理委員会申請まで—



当センターの自主臨床研究支援の流れ

—データマネージメント/統計室—

1. **臨床研究の計画段階の業務**
eCRF / paper-CRF 設計及び設計補助
eCRF / paper-CRF の配属(入力) マニュアル作成及び作成補助
データ・マネージメント計画書作成
CRFデータチェック計画などの作成
2. **臨床研究の実施段階の業務**
EDC(eCRF) / paper-CRF によるデータ収集の管理及び管理補助
データチェック計画に従ってCRFデータの目録チェック
CRFデータに対するクエリー (Data Clarification Form) の発行と管理
データ入力修正
3. **臨床研究の終了段階の業務**
データバックアップまでの諸作業
データ・マネージメント報告書、解引用データセットの作成
4. **外部委託業務**
外部委託業者との折衝
外部委託業務の管理

当センターの自主臨床研究支援の流れ

—データ管理—

- ・ **EDC : Electronic Data Capture**
 - Internet上に公開されているASP (Application Service Provider) を利用
 - 研究実施側で電子的に入力
- ・ **eCRF : electronic CRF**
 - WebブラウザやUSBを利用
 - 研究実施側で電子的に入力
- ・ **pCRF : paper CRF**
 - 紙のCRFに記入
 - その後、センター側で入力
 - File maker, MS access, excel
- ・ **その他** : 検査値など一括して入手 (csv, excel)

DM/統計室

データマネージャー 4名
生物統計家 3名

データマネージメントに関わる標準業務手順書

—データマネージメント/統計室—

- 1 実施手順
 - (1) 研究実施前
 1. 研究課題の募集と決定
 2. 研究課題の募集
 3. 研究課題の決定
 4. 研究者とのうちあわせ
 5. 研究実施前DM/統計室の計画
 6. 研究実施前DM/統計室の報告
 7. 研究実施前DM/統計室の報告
 8. CRF記入の手引きの作成
 9. データのチェックマニュアルの作成；目録チェック
 10. データマネージメントシステムの構築
 11. Data Clarification Form (DCF)の保管管理方法の決定
 12. データマネージメントシステムの構築
 13. データマネージメントシステムの構築
 14. データマネージメントシステムの構築
 15. データマネージメントシステムの構築
 16. データマネージメントシステムの構築
 - (2) 研究実施中
 1. データ入力
 2. (ロードインク)
 3. ロジカルチェック
 4. クエリーの作成；疑義事項の洗い出しと解決
 5. DCFの作成
 6. クエリーの報告
 7. CRFのファイナリティバックおよび修正CRFへの移行
 8. CRFのファイナリティバックおよび修正CRFへの移行
 9. データ修正の報告
 10. データ修正の報告
 11. CRFの修正の報告
 12. CRFの修正の報告
 13. データの抽出
 - (3) 研究終了後
 1. データの取戻
 2. 症例取り戻しの決定 (症例検討会、キーボード)
 3. データの取戻
 4. 症例取り戻しの決定 (症例検討会、キーボード)
 5. DM報告書の作成
 6. 最新報告書及び包括報告書のレビュー

当センターの自主臨床研究支援の流れ

— データマネージメント —

- ・ **研究の規模（施設数、症例数、研究期間）、スケジュール、予算にあわせたデータマネージメント**
 - システム
 - データ確認の方法、頻度、内容
 - ・ EDCシステムによるクエリー発行
 - ・ 電子メールによる問い合わせ
 - ・ 郵送、電話による確認
- ・ **手順、記録と保管は明確に**
 - ・ データマネージメントに関わる標準業務手順書
 - ・ 研究ごとのデータマネージメント計画書

当センターの自主臨床研究支援の流れ

— 統計 —

- ・ **統計相談に関する業務** 約10件/月
 - 当センターでの臨床研究に関する様々な統計相談
 - 統計解析の方法、論文のレビューへの対応、統計ソフトの使い方、研究デザインと解析の対応など
 - 研究計画ではなく、実施後に相談を受けることも多い
- ・ **臨床研究計画段階における業務** 約2～3件/月
 - 研究デザイン設計などの臨床研究の計画
 - 割り付け方法の設定・データ安全性評価委員会の設定協力
- ・ **臨床研究実施・解析における業務** 約20研究
 - 中間集計・解析や進捗状況の把握
 - 解析実施・解析結果報告

当センターの自主臨床研究支援の流れ

— 臨床研究セミナーの開催の継続 —

- ・ **セミナー開始から5年目**
- ・ **プログラムの構造化**
 - 臨床研究計画編/実施編/統計解析編
 - 各パートとも4回シリーズ、1回2時間
 - さらに2日間の「研究計画作成セミナー」実施
- ・ **今年から正式に施設外から参加可能**
 - 日本医師会治験ネットワークや大阪府治験ネットワーク等を通じて周知
 - 参加者 毎回60～100名が聴講
 - ・ 1回平均：院内37名、院外33名
 - ・ 院外からは、病院、大学、製薬企業、CRO等

教育・研修

当センターの自主臨床研究支援の流れ

— 研究計画書を作ってみよう —

研究計画書の書き方②

2018年9月15日

研究計画書に記載する項目

※以下は研究計画書の書き方の一例であり、必ずしもこの順序で記載する必要はありません。

- 背景
 - 背景問題、研究動機となる疾患、病状、課題
 - 国内外の臨床研究や基礎研究の現状
 - 本研究の意義と目的
- 目的
 - 本提案の目的と研究の目的、研究の意義（学術的・社会的意義）
 - 主要な目的、結果、期待される効果（学術的・社会的意義）
 - 研究の進捗、期待される効果（学術的・社会的意義）
- 実施計画
 - 研究の進捗、期待される効果（学術的・社会的意義）
 - 研究の進捗、期待される効果（学術的・社会的意義）
 - 研究の進捗、期待される効果（学術的・社会的意義）
- 研究費
 - 研究費の概算と内訳
 - 研究費の概算と内訳
 - 研究費の概算と内訳
- 研究費
 - 研究費の概算と内訳
 - 研究費の概算と内訳
 - 研究費の概算と内訳
- 研究費
 - 研究費の概算と内訳
 - 研究費の概算と内訳
 - 研究費の概算と内訳



土・日曜日の2日間
定員20名

◆大きなミッションの設定が難しい

- ◆ 臨床研究支援スタッフのmotivation
- ◆ 研究者と支援者とのギャップ
 - ◆ 次の倫理委員会までに提出したいです
 - ◆ 臨床研究の仕組みを理解しておらず、独自の解釈で行おうとする
 - ◆ そもそも当室までの研究支援に依頼が来ない
 - ◆ CRCにすべてを委任する
 - ◆ プロジェクトマネージャーがまだいない
 - ◆ 統計解析だけ行えばなんとかなるので、すべて終わった後に来る
- ◆ 補償保険などの新たな対価
 - ◆ 補償保険の支払いの課題
- ◆ 専門スタッフが少ない
 - ◆ 生物統計家にかかる負担が大き
- ◆ ハード面やソフト面での運営費の確保
 - ◆ 研究費からの運営だけでは困難

グローバル試験参加支援

◆ 米国臨床試験グループ(スポンサー: NINDS)とのコラボレーション

- IMS-III: 脳梗塞 ← t PA + 血管内治療
 - ・ 現在米国で実施中
 - ・ 日米ワークショップで日本用プロトコル検討開始を決定
- ATACH-II: 脳出血 ← 降圧療法の最適化
 - ・ 現在準備中
 - ・ 2011年度中に開始、日本も当初から参加予定
- ◆ オーストラリアグループとのコラボレーション
 - EXTEND: 脳梗塞 ← t PA治療の時間延長
 - ・ 国内参加施設選定中
 - ・ 試験薬の輸入について監視指導課と相談開始

当センターの自主臨床研究支援の流れ

— 課題 —

海外でのData Coordinating Center (DCC)の視察より

サウスカロライナ大学 (MUSC)の生物統計・疫学部門の中の Data Coordination Unit (DCU)

他には、共同研究ユニット、トランスレーショナルリサーチ部門、博士/修士課程があり、T R部門はNIHのCTSA(Clinical and Translational Science Awards) を取得した。

・ 組織

- テーママネージメント部門 5名のDM
- 情報システム・技術部門 4名のSE
 - ・ 当初は市販のソフトウェアを使用していたが、現在は臨床試験全体を統合的に管理するWebDCUを開発し、DM、PMの負担が劇的に軽減した。(開発に8年かかった)。RedCapなどは別の部門が対応。
- 生物統計部門 5名のBS
- プロジェクトマネージメント部門 2名のPM

・ 資金

- ・ 企業の出託研究は受けず、NIHからの研究費のみで運営
- ・ スタッフ以外の給与は、すべて研究費で賄われている。
- ・ 20名の職員を維持するには、常に10研究程度の多施設研究のDCCとして参加する必要がある。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

なし

雑誌：

山本晴子：

- 角栄里子、村山敏典、石塚良子、北風政史、山本晴子、中川雅生、川島弓枝、東海秀吉、松野桂子、横出正之：臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査. 臨床薬理42:27-31, 2011. _
- 山本晴子：本邦未承認薬の早期導入の可能性とその問題点. 日本血栓止血学会誌 2010; 21: 385-390.
- 山本晴子：高血圧を有する入院患者への対処：緊急症、脳血管障害. Medicina 2010; 47: 1268-1271.

その他：

- 臨床研究啓発ウェブサイト「臨床すすむ！プロジェクト」
(<http://rinsyo-susumu.jp/index.html>)

フォーラム

臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査

角 栄里子^{*1} 村 山 敏 典^{*1} 石 塚 良 子^{*2} 北 風 政 史^{*3}
 山 本 晴 子^{*3} 中 川 雅 生^{*4} 川 島 弓 枝^{*4} 東 海 秀 吉^{*5}
 松 野 桂 子^{*5} 横 出 正 之^{*1}

1. はじめに

臨床試験・治験を実施するうえで、被験者を試験期間内に登録することは重要なことである。しかしながら、実際には、しばしば被験者の登録に困難をきたすことがあり、被験者が不足した場合には試験結果の信頼性が損なわれたり、被験者の確保のため試験期間が延長される場合には試験の結果を診療に活かせる時期が遅れることになる。Campbellらは122の臨床試験のうち、目標症例数を達成できたものは31%にとどまり、45.1%の試験では実際に登録された被験者数が目標症例数の80%に満たなかったと報告している¹⁾。

海外では被験者募集をより効率的に行う方法が模索され、どの方法が最も費用対効果が高いかについて詳細に検討されている^{2,3)}。ダイレクトメールの配布やマスメディア（テレビやラジオでの治験の広告）は効果的で、最も汎用されている方法である。

本邦における治験の被験者募集においては、製薬企業では新聞や折り込みチラシを利用することが多い⁴⁾。治験中核病院や拠点医療機関においては、被験者や一般患者に対して、治験への参加を促すために、「被験者募集中の治験情報の提供」「治験に関するパンフレット配布」「医療関係者が治験に関する一般的相談に応じる」などの対応を行っている^{5,6)}。このような取り組みにもかかわらず、本邦の2007年度終了の医薬品治験における実施率では、80%に満たない医療機関が全体の60%以上を占め、実施率の中央値は72.8%であったと報告されている⁶⁾。また、京都大学医学部附属病院における2007年度終了の医薬品・医療機器治験の実施率は63.3%、2008年度では79.1%であった⁷⁾。

被験者の募集においては、被験者となりうる集団を

どのように選び出すか、またその集団に対してどのような方法で募集を行うか、を工夫する必要がある。被験者となりうる集団を正確に把握することは現実的には困難であるので、被験者が高率で見込まれる集団を対象疾患ごとに想定し、募集を行うことが効率的である。また、利用できる設備、経費、スタッフは限られているので、実施できる範囲内で最良と考えられる方法を選択することになる。そこで、被験者募集の方法は、疾患あるいは医療施設ごとに適当な方法を模索する必要があると考えた。本研究では、医療施設で実施されている被験者募集の方法を収集し、疾患あるいは医療施設ごとにどのような方法が適当であるかを検討することを目的としている。

2. 調査方法

多施設共同による記述疫学研究である。共同研究施設の選定に当たっては、相互交流がある3つの近隣の臨床試験実施施設に対して、メールにより協力依頼を行い、了解を得たうえで情報収集を行った。

2009年11月に筆頭著者は共著者の各施設〔国立循環器病センター病院臨床研究センター（現：国立循環器病研究センター臨床研究部）、滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター、大阪市立大学医学部附属病院医薬品・食品効能評価センター〕を訪問し、被験者募集のためのインフラストラクチャ（被験者募集の広告手段や臨床試験にかかわる病院情報システムなど）を見学した。また、共著者からこれまで当該施設で実施した、被験者募集のより積極的な方法についてあらかじめ用意した質問用紙に基づき聞き取り調査を行った。質問内容は被験者募集で利用している手段（ポスターの掲示・マスメディアの利用・宣伝などについ

Key words : subject recruitment, multi-institutional descriptive study

^{*1} 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 ^{*2} 京都大学医学部附属病院薬剤部治験薬管理室 ^{*3} 国立循環器病研究センター臨床研究部 ^{*4} 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター ^{*5} 大阪市立大学医学部附属病院医薬品・食品効能評価センター

別刷請求先：角栄里子 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
 (投稿受付 2010年7月5日, 第2稿受付 2010年9月22日, 掲載決定 2010年10月23日)

Table 1 被験者募集の方法

4つの臨床試験実施施設で聞き取り・実地調査を行い、調査で得た被験者募集の方法と適当であると考えられる対象疾患・医療施設を、被験者数の増加あるいは登録を促進する手段に分けた。

被験者募集の方法	適当と考えられる対象疾患や医療施設
1. 被験者数の増加	
1-1. 自施設内での増加	
・電子カルテ、オーダーシステムなどから網羅的に被験者を探す	電子カルテやオーダーシステム、およびそれを閲覧または検索するシステムが導入されている医療施設
・分担医師、担当診療科の追加	対象疾患を診療している医師や診療科が多岐にわたる場合
・広告方法の工夫（美しいポスターやパンフレットの作成、視覚資料の利用）	対象疾患が不眠やうつなど、被験者の症状から診断できる疾患
・スタッフ用のわかりやすいマニュアルの用意	治験や臨床試験の専門のスタッフ（CRC など）が不足している医療施設
・“ボランティアの会”の設立・運営	健康な人を対象とする場合、また、会を設立・運営できる医療施設であることが必要
・1人のCRCが特定の疾患領域を専門的に担当する	対象疾患が慢性疾患の場合
1-2. 他の医療機関からの被験者の募集	
・同門会、学会、関連病院を通じての協力要請	他の医療機関との連携が活発な医療施設
・ネットワークの設立	他の医療機関との連携が活発な医療施設
1-3. 一般から被験者を募集	
・ウェブページの利用	対象疾患が難治性疾患で、患者自身（または家族）が積極的に治験参加を希望する場合
・患者会や学園祭などでの講演	対象疾患が若年者に多い疾患（学園祭での講演）
2. 被験者の登録促進	
2-1. 開始前から被験者候補の患者を把握しておく	対象疾患が慢性、難治性で希少な疾患
2-2. 外来受診を待たずに試験の説明を行う	
・コールセンター、対応窓口の設置	対象疾患が不眠やうつなど、被験者の症状が主たる選択基準となる疾患
・説明会の実施	対象疾患における外来受診間隔が長い場合

て実施の有無)、今まででとくに有効であった被験者募集方法、被験者のスクリーニングの方法、ネットワークやボランティアの会を運営している施設に対してはその詳細についてなどを含んだものとした。調査で得た被験者募集の方法と適当であると考えられる対象疾患・医療施設を、被験者数の増加あるいは登録を促進する手段に分けて記載し、海外での先行研究と比較した。また、各施設での被験者募集の具体的な例について筆頭著者と各施設の共著者が記載した。

3. 結果

1) 被験者募集の方法 (Table 1)

被験者募集の方法と適当であると考えられる対象疾患・医療施設を、被験者数の不足に対する手段と登録の遅れに対する手段に分けて記載したものを Table 1

に示した。

2) 被験者募集方法の比較 (Table 2)

本研究で収集した被験者募集の方法を海外での先行研究と比較したものを Table 2 に示した。

3) 被験者募集の具体的な手順 (Table 3)

各施設で実施した被験者募集の具体的な例を Table 3 に示した。

4. 考察

本研究では臨床試験実施施設の訪問・聞き取り調査にて得られた被験者募集に関する方法を収集し解析を試みた。

被験者が不足した場合にはまず自施設内で被験者を探し出すことを考えるべきである。CRC (Clinical Research Coordinator) が特定の疾患領域を専門的に担

Table 2 被験者募集方法の比較

本研究で得た被験者募集の方法を海外での先行研究と比較し、方法ごとに記載した。

本研究での結果	海外での先行研究
他の医療機関からの被験者の募集	
自施設以外の病院の医師に対し、被験者候補の患者を紹介してもらう依頼	自施設以外の病院の医師は試験の説明を行うのではなく、試験の紹介の手紙を対象者に出したり、対象者のリストを作成する ^{8,9)} 。
被験者募集の広告	
美しいポスターやパンフレットの作成、視聴覚資料を院内に設置	ダイレクトメールの配布やマスメディア（テレビやラジオでの治験の広告）の利用 ^{2,3)}
電子カルテの利用	
電子カルテ、オーダーシステムなどから網羅的に被験者を探す	条件に合致する患者の電子カルテを開いた際に、臨床試験の被験者候補であることを知らせるポップアップ画面が表示される ¹⁰⁾ 。

Table 3 被験者募集の具体的な例

共同研究施設において今まででとくに有効であった被験者募集方法について聞き取り調査を行い、その結果を医療機関・対象疾患・方法・倫理的配慮・結果について記載した。京都大学医学部附属病院における方法は、これまでに筆頭著者の所属する探索医療センターで実施した方法を記載した。

医療機関	国立循環器病センター（現：国立循環器病研究センター） 循環器関連の難病の診療を専門に行っている。
対象疾患	慢性の難病指定疾患
方法	担当医師が被験者候補の患者 60 名程度に試験に関する説明会の案内を送付し、患者に対する集団説明会を実施（注）。
倫理的配慮	施設の倫理委員会に答申し、承認されたうえで、治験依頼者が用意したスライドを用いて説明を行った。
結果	患者十数名およびその家族が実際に説明会に訪れた。
医療機関	滋賀医科大学医学部附属病院 各診療科の待合にプラズマディスプレイを設置し、院内の各種案内や情報を放映している。
対象疾患	治験依頼者より要望があった場合
方法	プラズマディスプレイを利用して治験の広告を放映し、受診中の患者は診療の待ち時間等に鑑賞できる。作成、運用については、治験依頼者・病院の広報担当部門と相談し、実施している。
倫理的配慮	商品名・治験薬の名称を明らかにせず、患者を誘導するような内容にならないよう考慮して作成された映像が治験依頼者から提供され、治験審査委員会で募集広告として承認されている。
結果	プラズマディスプレイを見て治験を知り、問い合わせに至るケースがある。
医療機関	大阪市立大学医学部附属病院
対象疾患	ボランティアの会員（健康な人および患者）
方法	ボランティアの会を運営し、医薬品や食品の機能性に関する、一般市民を対象とした講演会の案内や疾患についての情報、臨床試験についての情報を事務局から会員に対してメールマガジン等により配信・送付している。
倫理的配慮	会則に同意して申し込んだ、医薬品や食品などの試験にご協力いただける人を対象としている。
結果	現在会員は 1,900 人に達しており、ここから医薬品、医療機器ならびに機能性食品の臨床試験の被験者を募集し、効果的に収集した。
医療機関	京都大学医学部附属病院 医師主導治験を実施している。
対象疾患	他に有効な治療法がない重篤な疾患
方法	被験者募集の広告を探索医療センターのホームページに掲載した。
倫理的配慮	広告は「治験に係わる被験者募集のための情報提供要領」（日本製薬工業協会）に則り、センターで作成したものを、治験審査委員会の許可を得て掲載した。
結果	疾患を持つ患者のご家族が治療法を求めて情報を検索した際に、治験の広告を探し当て、センターに連絡、受診中の病院の医師とも連絡を取りながら試験に適格かどうかを確かめ、試験に組み入れることができた。

（注）国立循環器病センターでは集団説明会を実施したが、これは対象疾患の患者間での情報交換が活発で治験への関心も高く、一部の患者だけに対して治験の案内を行いくらいこと、および被験者候補の患者の外来受診間隔に対して治験の募集期間が短く、外来受診時に患者に説明する方法では、すべての被験者候補の患者に公平に治験の案内を行うことができなかったという理由からである。

当するというのは、とくに慢性疾患を対象とする場合、被験者候補の患者の状態を把握し患者との信頼関係を築くうえで手助けとなり、被験者登録に促進的に働くと考えられる。

自施設内で被験者が不足する場合には、他の医療機関あるいは一般の人々から被験者を募集しなければならない。他の医療機関から被験者候補を紹介していただくという方法は、実際には、自施設以外の病院の医師が、被験者候補の患者に対して外来受診などの限られた時間内で試験のことを説明し、自施設に紹介することは困難であることが多い。また、紹介されたものの選択基準に合致しない場合や試験終了後に紹介元の医療機関への通院をためらうなど、対応に苦慮する場合があります。紹介元の医療機関と事前に対応を協議する必要がある。ForsterらはGeneral Practitioner（一般医または家庭医）から対象者に試験の紹介の手紙を出した、またはGeneral Practitionerが研究者に対象者の名前と住所を渡し、研究者が紹介の手紙を出した、と報告している⁸⁾。DyasらもGeneral Practitionerを通じて被験者を募集する際には、外来受診時に試験の説明を行う方法では成功しないとして、General Practitionerの代理でリストに基づいて手紙を出す方法を報告している⁹⁾。海外で実施されている、ダイレクトメールの配布や電子カルテを応用した方法¹⁰⁾も、今回の研究では認められなかったが、今後本邦においても実施される可能性がある。

被験者の登録を速めるには試験開始までに要する日程を短縮するとともに、試験責任医師・分担医師が試験の契約時に試験内容を理解し、臨床の場で対象となりうる候補者を把握し、試験開始後速やかに登録ができるよう配慮する必要がある。また、多忙な外来診療の場で試験の説明を行うことが困難な場合は、次の外来受診を待たずに説明会を実施する、対応窓口を設置するなどの対策が必要である。

今回紹介した方法は、試験を実施する医療機関側が主体となって行いうる方法であるという点で、被験者を速やかに登録したい医療機関にとって有用であると考えられる。新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会においても、症例集積性が必ずしも高くないことによる治験の効率化への障壁、医療機関が増えることによるコスト増への影響が懸念されている。症例集積性が低い背景は本邦の医療システムの影響が大きく、国民皆保険制度のもと、患者はどの医療機関でも受診できるフリーアクセス制であり、特定の病院に被験者候補の患者が集積しにくい可能性があ

る。しかし、治験管理センター等の臨床試験への積極的な取り組みにより、被験者の臨床試験への意識や理解度が増え、試験への参加の見込みが変化する可能性があると考えられる。

本研究では積極的な被験者募集の方法を収集したが、その方法が実際に効率的であったかどうかについての検証は行っていない。Campbellらはどのような因子、たとえば臨床試験部門からの支援の有無や十分な資金などの因子が目標症例数の達成につながるのかについて検討し、因果関係を見いだすのは困難であるとしている。その原因として目標症例数がもともと限られた情報に基づいて定義されており、この達成を唯一の指標とすることは不十分であること、また、因子として取り上げられていない要素、たとえば研究者の特質がより重要である可能性があることなどをあげている¹⁾。むしろ、効率的であった方法を選択することよりも、それぞれの試験の対象疾患や医療機関の状況に応じて取捨選択し、いくつかの方法を組み合わせることで実施することが現実的であると考えられる。

また、被験者の登録が遅れているかどうかを早期に把握し、新たな被験者募集の手段を講じるためには、試験の進捗管理が重要である。Rubinらは被験者登録を支援する委員会を構成し、毎月、被験者の登録状況の報告を受け、3カ月に1度は被験者募集に関する戦略を協議し、登録が遅れている医療機関の手助けを行った¹¹⁾。とくに治験においては、被験者募集の方法の変更は治験審査委員会の意見を聴き倫理審査にはかかったうえで実施することになるため、早めに対策をとる必要がある。

謝辞

本研究は「橋渡し研究支援推進プログラム」および厚生労働省「臨床研究基盤整備推進研究事業」の助成を受けて行った。

文 献

- 1) Campbell MK, Snowdon C, Francis D, Elbourne D, McDonald AM, Knight R, et al. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrollment and participation study. The STEPS study. *Health Technol Assess*. 2007; 11(48): iii, ix-105.
- 2) Rodrigo S, Sinclair M, Cunliffe D, Leder K. Effectiveness and cost of recruitment strategies for a community-based randomised controlled trial among rainwater drinkers. *BMC Med Res Methodol*. 2009; 9: 51.
- 3) Raynor HA, Osterholt KM, Hart CN, Jelalian E, Vivier P, Wing RR. Evaluation of active and passive recruitment methods used in randomized controlled trials targeting pediatric obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2009; 4(4): 224-32.

- 4) 相澤篤, 柳田真悟, 加藤志歩奈, 横井利明, 大脇達也, 尾北香織
ほか. 治験推進を目的とした情報提供の現状と今後について—
治験依頼者, 一般市民の立場からのアンケート調査より—. *臨床
医薬*. 2004 ; 20(10) : 1025-43.
- 5) 治験中核病院・拠点医療機関等ベースライン調査結果報告 (Ver.
2) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/03a.
pdf]
- 6) 治験中核病院・拠点医療機関等治験・臨床研究基盤整備状況調査
結果報告 (平成19年度) [http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/
06/dl/s0630-21g.pdf]
- 7) 京都大学医学部附属病院アニュアルレポート 2008 [http://www.
kuhp.kyoto-u.ac.jp/~annual/H20/bu/chiken.pdf]
- 8) Forster SE, Jones L, Saxton JM, Flower DJ, Foulds G, Powers HJ,
et al. Recruiting older people to a randomised controlled dietary
intervention trial-how hard can it be? *BMC Med Res Methodol*.
2010 ; 10 : 17.
- 9) Dyas JV, Apekey T, Tilling M, Siriwardena AN. Strategies for
improving patient recruitment to focus groups in primary care :
a case study reflective paper using an analytical framework.
BMC Med Res Methodol. 2009 ; 9 : 65.
- 10) Embi PJ, Jain A, Clark J, Bizjack S, Hornung R, Harris CM. Effect
of a clinical trial alert system on physician participation in trial
recruitment. *Arch Intern Med*. 2005 ; 165(19) : 2272-7.
- 11) Rubin RR, Fujimoto WY, Marrero DG, Brenneman T, Charleston
JB, Edelstein SL, et al. The Diabetes Prevention Program :
recruitment methods and results. *Control Clin Trials*. 2002 ; 23
(2) : 157-71.

FORUM

A Multi-institutional Descriptive Study on the Methods of Subject Recruitment for Clinical Trials

Eriko SUMI^{*1}, Toshinori MURAYAMA^{*1}, Ryoko ISHIZUKA^{*2}, Masafumi KITAKAZE^{*3},
Haruko YAMAMOTO^{*3}, Masao NAKAGAWA^{*4}, Yumie KAWASHIMA^{*4}, Hidekichi TOKAI^{*5},
Keiko MATSUNO^{*5} and Masayuki YOKODE^{*1}

^{*1} Department of Clinical Innovative Medicine, Translational Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^{*2} Clinical Trial Management Center, Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

^{*3} Department of Clinical Research, National Cerebral and Cardiovascular Center

^{*4} Clinical Trial Center, Shiga University of Medical Science Hospital

^{*5} Center for Drug & Food Clinical Evaluation, Osaka City University Hospital

Objectives : In this study, we surveyed the methods of subject recruitment used in medical institutions and investigated the appropriate methods for each type of clinical study or medical institution.

Methods : We conducted a questionnaire survey regarding the methods of subject recruitment used in four medical institutions (Department of Clinical Research, National Cerebral and Cardiovascular Center ; Clinical Trial Center, Shiga University of Medical Science Hospital ; Center for Drug & Food Clinical Evaluation, Osaka City University Hospital ; Translational Research Center, Kyoto University Hospital) in November 2009. We listed the methods of subject recruitment indicated in the responses and determined the suitability for specific target diseases or medical institutions based on the possibility of increasing the number of subjects or promoting registration of subjects.

Results : Different methods aiming at facilitating recruitment were used depending on the target disease and the situation of the medical facility. These methods include advertising within the institution using audiovisual materials, putting information of the study on a web page, forming a volunteer group, and explaining the clinical study separately from outpatient consultation.

Conclusion : It is necessary to select and combine methods of subject recruitment depending on target disease and situation of the medical facility.

Key words : subject recruitment, multi-institutional descriptive study

2. 日本の医薬品規制制度

現行薬事法は昭和36年に施行され、その後、幾度となく改正されてきた。平成9年には日米欧医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) で作成された Good Clinical Practice (ICH-GCP) が厚生省令として施行され、また、国立医薬品食品衛生研究所内に医薬品医療機器審査センターが設置され、薬学研究者に加えて臨床医や生物統計家を含む審査チームによる内部審査が開始された。平成14年には、これまで認められていなかった医師自らが治験を実施する、いわゆる「医師主導治験」が薬事法で認められるようになった。さらに平成16年には独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が設立され、医薬品医療機器審査センターはPMDA内の一部署となり、審査官の数を年々増加させ、審査体制を充実してきている。但し、欧米諸外国の規制当局に比べて審査人員数はまだ大きく見劣りしている (表1)。

前述のICHでは、医薬品規制関連の各種ガイドラインの合意を行っており、非臨床における品質や安全性に関しては40種以上のガイドラインが合意され、非臨床試験に関しては世界のどの地域においてもほぼ信頼性が保証され、国際的に受け入れられる環境となっている。また、外国で実施された臨床試験のデータの受け入れについては平成10年にICHガイドラインが発出され、その後2004年、2006年にそれぞれQ&Aが出されるなど、承認申請に必要な臨床データに海外の臨床試験結果を利用することも可能となっている。このように、少なくとも規制関連の一般的制度としては、グローバル時代への対応整備は進んできているといえよう。

では、なぜ日本におけるドラッグ・ラグは解消

する方向になかなか進まない (ように見える) のか。2006年に厚生労働省医薬食品局で開催された「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」の報告書では、(1) 医薬品ごとに最適な治験・承認審査を実施するための方策、(2) 医薬品の適正使用等について、(3) 国の承認を経ない未承認薬の使用について、と3つの領域に関して提言している³⁾。この中で、未承認薬の使用については、コンパッショネート・ユース制度に関して言及されているが、これについては後で詳しく触れることとする。

3. ドラッグ・ラグへの種々の対策

1) 二課長通知「公知の事実」と医師主導治験

前項に述べたような法制度や行政システムの改正・改編は長期的には有効であろうが、短期的な効果を出すのは難しい。厚生労働省はこれまでに短期的に有効な方策もいくつか行っている。まず、1999年に「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」⁴⁾、いわゆる二課長通知が發布された。この通知によってこれまでのエビデンスの集積である「公知の事実」があるとみなされ、新たな治験の実施なしに承認された医薬品のひとつが、これまで脳梗塞や心筋梗塞の再発予防に「適応外」使用されていた低用量アスピリンである。また、2004年に出された通知「抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取り扱いについて」⁵⁾に基づき、国内で適応外使用されていた10数種類の抗がん剤が承認された。また前述した「医師主導治験」制度の導入により、平成15年度から種々の医薬品を用いた医師主導治験が実施されてきた。その大多数は厚生労働科学研究事業として、日本医師会治験促進センターの支援のもとに実施されているが、H22年5月までに開始された医師主導治験は、医薬品16成分、医療機器2種類で、このうち医薬品5成

表1 Number of Reviewers for Evaluation of New Drugs: International Comparison in 2006

	Japan	USA	United Kingdom	France	Germany	Sweden
No. of Reviewers	197	2200	693	900	1100	400

分が承認取得している⁶⁾。但しこれらはいずれも国内既承認薬の適応外使用にかかる治験であり、まったくの国内未承認医薬品ではないことに留意する必要がある。

2) 厚生労働省における会議の設置

平成17年に厚生労働省医薬食品局内に「未承認薬使用問題検討会議」が設置された。この会議の役割は、米国及びEU域内での医薬品の承認状況と国内学会や患者の要望等を定期的に把握し、未承認薬の臨床上の必要性和使用の妥当性に関する科学的検証を行い、国内開発の必要性の高い品目については、企業への依頼や医師主導治験への推進を行うというものであった。平成17年1月から4年あまりの間に22回開催され、検討品目のうち8成分が治験を開始、12成分が治験準備中、1成分は開発する企業を募集中（平成21年10月1日現在）という成果を挙げた後、平成22年2月から開始した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に引き継がれた。この会議は、国内未承認薬の欧米での承認状況を継続的に把握し、いち早く国内への導入を図るといふ、ある意味画期的な枠組みによる活動であったといえる。しかし、国内メーカーへの開発要請を強要する手立てを持たなかったために、構成員および事務局の奮闘努力の割には成果が乏しいという恨みが残った。

小児領域における未承認・適応外問題に対しては、同じく厚生労働省医薬食品局内に「小児薬物療法検討会議」が設置され、平成18年から3年間にわたり6回開催された。この会議は、主として小児領域の適応外問題解決のために、学会の要望等を受けて担当委員が文献的エビデンスや国内処方実態等を検討、評価して医療従事者に提供することを目的としており、検討されたもののうち3成分が承認取得するという成果を挙げた。この会議も「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に引き継がれていった。

3) 会議による検討と「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」は、同じく厚生労働省医薬食品局内に平成21年2月に設置された。この会議も「未承認薬使用問題検討会議」や「小児薬物療法検討会

議」と同様、欧米で使用が認められているが国内で未承認・適応外の医薬品の医療上の必要性の評価と国内の承認取得のために適切な方策の検討を行い、製薬企業の開発促進を図ることを目的としている。しかし、これまでの会議とは異なり、この会議では「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」という強力な保険上の「武器」を持っているのが特徴である。この制度では、革新的な新薬の創出や適応外薬の開発等を目的に、後発品のない新薬で値引率の小さいものに一定率までの加算を行うことで、実質的に薬価を維持するが、この会議の検討結果を踏まえた厚生労働省の開発要請に応じて未承認・適応外薬の開発等を実行することが条件とされている。この加算は、従来から製薬業界が強く要望していた薬価維持の仕組みに相当するものであるが、薬価を維持したければ自社の抱える適応外医薬品の開発に手をつけなければならないという「アメとムチ」に他ならない。また、この会議の下に、循環器領域、精神・神経領域、抗菌・抗炎症領域、抗がん領域といったPMDAの審査チームに対応したワーキンググループが設置され、各ワーキンググループにはかつての医薬品医療機器審査センター、あるいはPMDAで新薬審査官として働いた経験を有する臨床医や生物統計家といった、いわば審査官OBが総動員されているのも特徴であろう（筆者もその一人である）。この会議の開催に先立ち、国内の学会・患者会等から広く要望が受け付けられた結果、要望のあった品目は374件に上った。これらのうち、欧米4カ国（米・英・仏・独）において承認済または公的医療保険制度の適用範囲内である品目について、各ワーキンググループが要望元、製薬企業等からの資料等を元に医療上の必要性を検討し、さらにその結果を会議で検討している。領域によっては100近い品目を検討しており、各ワーキンググループおよび事務局（医薬食品局審査管理課およびPMDA）の作業は膨大となっている。ワーキンググループ及び会議において検討された品目のうち、平成22年5月21日現在で、91品目が既に製薬企業に対して開発要請がなされ、17品目については開発企業の募集がなされている⁷⁾。

4) 高度医療評価制度

これまでは、厚生労働省医薬食品局審査管理課

が行ってきた、主として製薬企業に対するドラッグ・ラグ解消に向けた活動を紹介した。医薬品の承認制度については、米国及びEUとの比較において、日本だけに見られる特殊な状況が存在する。それは、ひとつは承認申請に使用可能な臨床試験成績を得るための「治験」にのみGCP遵守を義務づけ、それ以外のいわゆる自主臨床試験には法的拘束力のない倫理指針の遵守を求めるという「ダブルスタンダード」の状況が許容されているということであり、もうひとつは、未承認あるいは適応外の医薬品を診療に使用した場合に「混合診療」とみなされ、それ以外の治療経費を含めた全医療費が保険の適用から外されて自己負担になることである。米国及びEUでは、少なくとも医薬品を用いた治療介入試験については、実施主体や実施目的に関わらず、事前の倫理審査に加えて規制当局への届出が義務づけられており、実際の運用はともかく、GCPを遵守して臨床試験を実施しなければならない制度が整えられている。また、保険制度が日本と大きく異なる米国だけでなく、公的医療保険制度が整備されている英国やフランスにおいても、臨床研究を保険との併用で実施するための制度整備が行われており、研究者は研究経費を負担するが、基本的な医療費については公的医療保険で賄われる。特に、未承認薬を用いた臨床試験において医療費の全額負担を強いられる現状は、良識ある医療機関及び研究者にとって、臨床試験を実施する上での大きな阻害因子であるが、この問題を軽減する手段のひとつとして、平成20年4月より高度医療評価制度が開始された。

そもそも、規制改革・民間開放会議の混合診療解禁の求めを受け、平成16年12月15日に、厚生労働大臣と内閣府特命担当大臣（規制改革、産業再生機構）、行政改革担当、構造改革特区・地域再生担当との間で「いわゆる「混合診療」問題に係る基本的合意」が交わされた。これを踏まえて従前より高度な先進的医療技術と保険との併用を認める高度先進医療制度が、平成17年4月より先進医療制度に改編されることとなった。先進医療制度自体は、様々な新規医療技術を対象とする制度であるが、さらに未承認の医薬品・医療機器を使用する医療技術については平成20年4月

より「高度医療（第3項先進医療）」として別途扱うこととされた。高度医療評価制度で特記すべきことは、臨床試験として科学的評価が可能な臨床データを収集すべきと明記されたことである。このため、申請者は臨床試験の実施計画書、使用される医薬品・医療機器に関する安全性および有効性が判断できる資料、データ収集に用いる症例報告書、被験者に対する説明同意文書等の作成とデータの信頼性を担保するためのデータマネジメントおよびモニタリング体制の確保が義務づけられている。また、高度医療評価会議の構成員は、各領域の臨床医に加え、生物統計家、法学家、一般市民代表を含む、倫理審査委員会と同様の構成であるとともに、臨床医及び生物統計家の中に審査官OBが数名含まれ、品目によってはさらに技術委員が追加される。筆者も発足当時から会議の構成員を勤めているが、構成員の多くが治験や臨床試験の経験豊富であるため、高水準の審査がなされていると常々感じている。ただ、文部科学省や厚生労働省が指定している研究開発拠点の大学や一部医療機関を除けば、これらの高度な要求に応じて資料を作成し体制を確保できる施設は非常に限られているのが現状で、この制度を活用して新規医薬品・医療機器を開発していくためには、人材が確保できない施設の研究者が支援を要請したり相談したりできる体制を国内に整備する必要があると思われる。また、現状では高度医療として実施された臨床試験成績であっても、薬事法上の「治験」には当たらないため、承認申請のための公式な資料としては認められないという制度上の問題点が残されており、この点についても今後整備が必要であろう。

4. 国内未承認薬の早期導入における今後の展望と問題点

図1に、国内未承認・適応外薬を早期承認取得あるいは治験等として使用するための現在の流れをまとめた。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された品目についても、最終的には検討結果によりこの表のいずれかの流れに乗ると考えられる。また、これら以外の方法で国内未承認薬を使用しようとする、自由診療

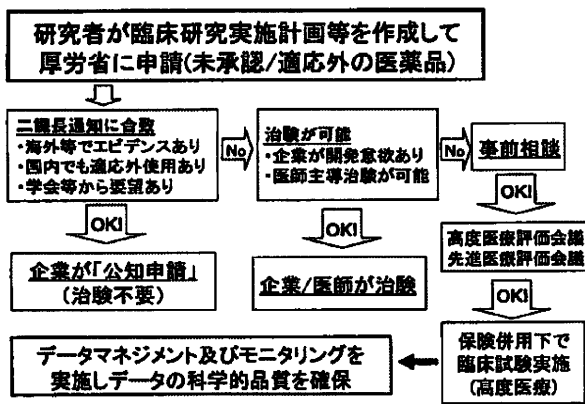


図1 The options of the way to use an unapproved drug

で行うかあるいは全額研究費で負担するなど、いずれにしても経済的に困難な状況になると思われる。特に、製薬企業に開発意欲がない場合、医師主導治験や高度医療を実施することになるが、生物統計家を含む研究チームによる研究計画書の作成やデータマネジメントおよびモニタリング体制の確保など、多くの研究者にとってはまだまだハードルが高い。さらに医師主導治験の場合は多くの場合億単位の資金が必要である。また、いずれも医療現場での緊急の要請に応えられるような枠組みではないし、いずれの制度も臨床試験としての実施のため、定められた登録条件に合致しない患者には使用できない。つまり、より緊急の医療ニーズに応えることのできる道筋の整備が遅れている状況である。この点について、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書でも言及されている「コンパッション・ユース制度」の整備の必要性を筆者は感じている。コンパッション・ユースは「救済的使用」と訳されることが多く、重篤な疾患で代替治療法がない場合などに、やむを得ず未承認薬を限定的に使用するという制度である。法に基づいた医薬品承認制度を有する先進国であれば必ずこのような状況に直面するわけで、現に米国やEUでは既に運用されている。このような制度がない日本では、医師や患者自身の個人輸入に頼っていると思われる。しかし、個人輸入は自己責任で行われるために副作用等が出現しても救済措置が受けられず、また安全性に関する情報を収集することもできな

いため、不幸にして副作用に遭った患者はもちろんのこと、同じ医薬品を個人輸入している他の患者にその情報が回らないために被害の拡大を防ぐ手立てがなく、社会的損失も大きい。このように個人輸入は手軽であるが社会的には得るものがなく、かつ潜在的なリスクの高い方法であるため、代替となる手段を用意して、個人輸入を防止していく必要がある。但し、先の報告書でも指摘されているが、コンパッション・ユース制度で供給される医薬品は、安全性の検討が不十分な段階のものも含まれるため、制度導入に際しては、副作用発現時の対処法や経費負担のあり方等に十分な検討が必要である。

最後に「公知の事実」による承認やコンパッション・ユース制度など、通常の臨床試験成績収集の過程を経ずに未承認薬が国内で使用できるようになった場合の問題点を考えてみよう。例えば、低用量アスピリンの血栓症二次予防の効能は二重盲検ランダム化アスピリン 81mg 比較試験の公表データから知ることができる⁹⁾。この治験でサルボグレラートのアスピリンに対する非劣性は証明されず、承認されることはなかったが、敢えて結果を医学雑誌に公表したことについて関係者に敬意を表したい。つまり、国内でなにがしかの良質な臨床試験を行わずに未承認薬を導入すると、その薬の真の有効性と安全性を知らずに使わざるをえないというデメリットが生じる。逆に臨床開発に時間をかけると、早く使えるというメリットはないが安全性のデメリットを減らすことはできる。どちらか一方が絶対的に良いということはない。血栓止血関連ではクロピドグレル抵抗性に関連する遺伝子多型の頻度の民族差が話題になっている。また、発症3時間以内脳梗塞の血栓溶解療法に使用されるアルテプラナーゼでは国内 (0.6mg/kg) と欧米 (0.9mg/kg) で用量差があるが、有効性と安全性 (特に出血) で大きな違いがないことが