

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、視聴覚資料の利用）	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よう依頼	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的に行っている。
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にくいこと、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、次回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変化し、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か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](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](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](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

提 案

神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性：米国の cooperative group の仕組みより

山本 晴子^{1)*} 峰松 一夫²⁾

要旨：臨床研究の中でも、規模の大きな多施設共同臨床試験を効率よく実施するためには、十分な人材と資金をふくむ支援組織基盤の整備が必須である。現在、日本国内では支援体制の不備のために、多施設共同臨床試験の実施が困難な状況にある。一方、米国は1980年代より臨床試験実施のための基盤整備に公的資金を投入し続けており、世界的なモデルともいえる組織作りをおこなってきた。そのひとつが cooperative group の仕組みで、臨床現場からのアイデアをうまく取り込んで臨床試験を計画し、信頼性の高い試験を効率よく実施することができる。日本でも同様のグループはあるものの、一部の疾患領域にかぎられているため、普及の努力が必要と思われる。

(臨床神経 2011;51:612-616)

Key words：臨床研究，多施設共同試験，データマネジメント

1. はじめに

大規模多施設共同試験による新規治療法の開拓は、現在の医療を進歩させる大きな武器である。とくに、臨床現場で実感されている問題点を明らかにするためには、臨床医自らがアイデアを提案し、研究計画の作成や研究実施に関与し、その結果を公表するという一連の行為をおこなう必要がある。民間企業の協力をえた臨床試験は、比較的臨床医の負担が少なく済むため、歓迎されがちだが、反面、企業の意向がみえ隠れし、たとえ関係者の善意と科学的興味によっておこなわれたとしても、結果的に当該企業に利益を誘導するだけで終わることも少なくない。民間企業の経済力は医療を進歩させる大きな推進力ではあるが、それだけに依存しては、進歩の方向性がバランスを失いかねない。医療全体の健全な進歩のためには、公的資金による大規模臨床試験の実施は重要な意味をもつ。

しかし、我が国では、伝統的な基礎研究重視の影響からか、ライフサイエンスの振興が叫ばれる現在においてもなお、臨床研究に関する教育、人材、資材、資金のすべてが不足している。多くの臨床医にとって、大規模多施設共同試験の実施は、たとえ公的資金がえられたとしても、効果的な方法もわからず、どこに人材や資材があるのかもわからないといった状況であろう。厚生労働省は、治験と自主臨床研究の振興のために平成19年3月に「治験活性化5カ年計画」を策定し、全国10

カ所の中核病院と30カ所（平成23年度より20カ所に削減）の拠点医療機関を選定した¹⁾。これら40施設（平成23年度より30施設）と、文部科学省が策定した「橋渡し研究支援推進プログラム」²⁾で選定された7拠点（9施設）が、臨床研究やトランスレーショナル研究を円滑かつ効果的に実施するための支援基盤整備をおこなっているところである。しかし、これらの施設も人材育成や資材整備などを独自でおこなわざるをえず、実際にはうまく整備が進まない施設も多いと聞く。また計画終了後の組織の継続については運営経費もふくめて当該施設に一任されているため、今後長期的に維持できるかどうか不透明な状況が続いている。

大規模臨床試験の実施体制については、世界でも米国が抜きん出ている。米国国立保健研究所（NIH）が莫大な予算を様々な疾患領域の臨床研究に配分しているが、ただ研究者に配分するだけでなく、早くも1980年代から臨床研究の実施基盤たる人材育成や施設整備に注目し、膨大な資金と労力をつぎ込んできた。ライフサイエンスにおける米国の圧倒的地位は、単に世界中のエリートを集めたからだけではなく、長年にわたる支援基盤整備の地道な努力に負うところも大きいといえよう。日本における臨床研究の実施体制は、米国から20年以上遅れた状態にいるわけで、この遅れは簡単に取りもどせるものではない。しかし、逆にいえば、先頭に立つものの知恵を借用、いや活用することはできる。

筆者は、サウスカロライナ医科大学生物統計学講座の Yuko Y. Palesch 教授を介して、米国における急性期神経疾患

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕

¹⁾国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部

²⁾国立循環器病研究センター病院

(受付日：2011年4月7日)

Table 1 NETT Network のハブ施設 (文献5より改変).

• Emory University
• Henry Ford Hospital
• Medical College of Wisconsin
• New York Presbyterian Hospital
• Oregon Health and Science University
• Stanford University Medical Center
• Temple University
• University of Arizona
• University of California, San Francisco
• University of Cincinnati
• University of Kentucky
• University of Maryland
• University of Minnesota
• University of Pennsylvania
• University of Texas Medical School at Houston
• Virginia Commonwealth University
• Wayne State University

の大規模臨床試験を計画実施する研究グループのを知り、また Palesch 教授の主宰するデータセンターを訪問調査する機会をえた。そこから NIH からの公的研究費だけで維持されているアカデミックな研究グループで、急性期神経疾患領域における複数の臨床試験を効果的、効率的に実施する数々の仕組みの一端を知ることができた。今回、この仕組みを国内で紹介することで、我が国の神経内科領域における臨床研究実施体制の今後のあり方を考えるひとつのヒントになるのではないかと考えた。

2. 米国の cooperative group とは

あらかじめ複数の施設がグループを組み、そのグループの中で多施設共同臨床試験を実施する cooperative group は、がん領域を中心に発達した仕組みである。たとえば、米国最大の cooperative group である SWOG (Southeast Oncology Group) は日本の cooperative group の草分けの JCOG のお手本となった歴史あるグループである³⁾。また、婦人科がんの特化したグループである GOG (Gynecologic Oncology Group) は、米国生まれであるが、今では日本や韓国といったアジアの施設も参加する世界最大規模の国際的研究組織に成長している⁴⁾。Cooperative group の特徴は、臨床試験毎に参加施設を募るのではなく、あらかじめある疾患領域の専門性が高い複数の医療機関が参加し、さらに運営委員会やプロトコル審査委員会など各種組織を整備して、グループ内で臨床試験のアイデアを募り、研究実施計画を作成するところから自律的におこなうところである。臨床試験の準備から実施にかけての人材育成や組織作りをグループ内でおこない維持するため、グループを形成するまでは大変だが、いったん形成してしまえば当該疾患領域の臨床試験をより効率的に実施できる。また、グループ内に生物統計家が主宰するデータセンターが整備され、計画・準備段階から生物統計家やデータマネー

ジャーが関与するため、データの正確性、信頼性の高い研究が実施できる。また、疾患特異性を考慮した試験計画の立案も可能となる。これらの米国発の cooperative group のほとんどは、NIH 傘下の国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) からの公的研究費を主要な資金源として活動している。NCI は単に研究実施資金を提供するだけでなく、cooperative group の構成にデータセンターなどの支援組織や独立データ安全性モニタリング委員会など、臨床試験の品質(データの正確性、信頼性など)の向上と被験者保護の仕掛けを組み込み、多施設共同試験の実施モデルを形成してきたといえよう。

3. 急性期神経疾患の大規模臨床試験グループ：NETT Network

米国においても、がん以外の領域では cooperative group の活躍はあまり聞かれなかったが、最近、同じく NIH 傘下の国立神経疾患脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Diseases and Stroke : NINDS) がスポンサーとなって、急性期神経疾患の臨床試験をおこなう Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network という cooperative group が活動している⁵⁾。主任研究者はミシガン大学救急医療科の Bill Barsan, 分担研究者として、同じミシガン大学やカリフォルニア大学サンフランシスコ校、シンシナティ大学の研究者が参加しているが、これらの施設をふくめた全米 17 施設が地域のハブ施設として登録され (Table 1), それぞれのハブ施設がさらに周辺の地域病院(スポーク)を数施設抱えるという、ハブアンドスポーク型と呼ばれるネットワークを形成している。また、ネットワーク内に臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC) と統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC) の 2 つのセンターがネットワークを支える支援基盤として機能している。NETT Network の組織図を Fig. 1 に示す。また、NETT Network が実施している臨床試験 (2011 年 2 月現在) を Table 2 に示すが、急性期脳血管障害や頭部外傷など、従来から臨床試験の実施が困難な疾患を対象としていることが伺える。

4. Cooperative group を支える組織体制と資金

4-1. 臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC)

Fig. 1 の組織図の中で、CCC と SDMC は日本の研究者にはあまりなじみがないと思われる。NETT Network のホームページ⁵⁾では、CCC の役割について次のように記載している。

- 参加施設及びその施設のスタッフの募集と維持
- 研究者、研究コーディネーターやその他のスタッフの教育と訓練
- 臨床研究プロセスの質の向上
- 重要な治療上の疑問を解決し NETT Network の能力を

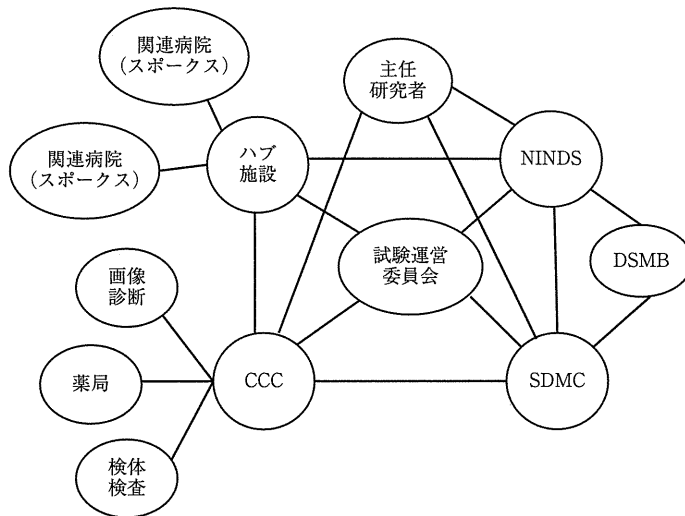


Fig. 1 NETT Network の組織図 (文献5より改変).

CCC : クリニカルコーディネーティングセンター
 DSMB : 独立データ安全性モニタリング委員会
 NINDS : 国立神経疾患脳卒中研究所
 SDMC : 統計データマネジメントセンター

Table 2 NETT Network が実施中の臨床試験の例

RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 痙攣重積状態の患者への抗痙攣剤の病院到着前投与におけるミダゾラム (筋肉内投与) のロラゼパム (静脈内投与) に対する非劣等性試験 ✓ 実薬対照二重盲検ランダム化比較試験 ✓ 予定症例数 800 例 (2011 年 1 月被験者登録完了)
ProTECT (Progesterone for Traumatic Brain Injury : Experimental Clinical Treatment)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 中等度から重度の頭部外傷患者への受傷 4 時間以内のプロゲステロン静脈内投与開始および 96 時間投与の予後改善効果の検討 ✓ プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 ✓ 予定症例数 1,140 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中)
POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 低用量アスピリン服用中の TIA または軽症脳梗塞患者における発症 12 時間以内のクロピドグレル 75mg/日の虚血性血管イベント低減効果の検討 ✓ プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 ✓ 予定症例数 4,150 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中)

示す第 III 相臨床試験 (注 : 検証的試験と同義) の準備と実行

具体的には、参加施設候補の施設要件の確認 (施設の倫理審査委員会が米国保健省被験者保護局に登録されているか、研究者は臨床研究の実施経験が豊富か、各試験で規定されている治療や検査が実施可能かなど)、各施設の予定登録被験者数の確認、各施設の研究責任医師の履歴書収集、必要書類の NINDS への提出、さらに具体的な研究実施手順の確認と施設スタッフの教育、試験薬の配布方法の決定と施設での試験薬の保管方法の確認や教育、研究費の管理と経理など、臨床試験の準備から実施における実務全般を担当する。研究開始前のキックオフミーティングなど各種会合の開催準備や運営なども CCC が担当する。研究実施中には、各施設での被験者登録状況を把握し、進まない施設についてその原因の検索と解決に向けた取り組みなどもおこなう。実際には 1 名から 2 名の

プロジェクトマネージャーが、これらの実務をこなしているようである。要約すると、CCC は臨床試験の準備から実施について、主任研究者の補佐役であり、主任研究者と参加施設のつなぎ役であると同時に、研究の実務的主体である。

4.2. 統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC)

CCC が参加施設に関する様々な作業をおこなうのに対し、SDMC はデータに関するあらゆる作業をおこなう。SDMC は、その名前通り生物統計家とデータマネージャーが働く部門である。計画立案の段階で生物統計家が参加するのはもちろんだが、研究計画が作成されれば、計画で決められたデータをもれなく正確に収集するための症例報告書を作成し、症例報告書と合致した構造のデータベースを設計しなければならない。ほとんどの大規模多施設共同試験ではインターネット

上で症例報告書を入力する電子的症例報告書 (electric case report form : eCRF) が使用されるが, NETT Network の SDMC であるサウスカロライナ医科大学生物統計学講座データセンターの Data Coordinating Unit (DCU) では, 4 名のプログラマーが独自の臨床試験データシステムを構築しており, そのなかで eCRF や自動割付プログラムなどを提供している。さらに, eCRF の記載マニュアルを作成し, 参加施設で eCRF を入力するスタッフに入力方法を教育する。研究が開始されてからは, eCRF のデータのチェックをおこない, データに関する疑義の問い合わせや修正依頼, データ収集に関する施設からの問い合わせへの対応など, データの正確性と信頼性の向上に関する様々な活動(データマネジメント)をおこなう。研究終了後は, すべてのデータに関する疑義照会と修正(データクリーニングといわれる)を終了したのち, データを固定し, 統計解析のためのデータセットを出力する。研究計画段階から終了にいたる全経過においてこのようなデータマネジメント活動をおこなうことは, 日本では治験に特有と思われがちだが, 世界的には, 治験であってもなくても臨床試験ではおこなわれるのが当然である。

4.3. 研究資金について

NETT Network は NINDS の研究費によって運営されている。NINDS は cooperative group に対して U01 というカテゴリーの研究費を提供している。U01 では, CCC と SDMC の両方を主任研究者 (primary investigator : PI) として, 個別に研究費を提供する。R01 というカテゴリーの研究費も臨床試験に使われるが, CCC のみが PI となり, SDMC は CCC からデータマネジメントを委託される形になるため, 単施設試験や小規模の多施設共同試験で利用されることが多いようである。研究費は概ね 5 年単位で提供され, cooperative group 内の運営委員会がグループ内で実施する研究計画を決定する。また, 各試験に参加する施設は, R01 カテゴリーの研究費を NINDS から受け取って研究実施費用にあてる。Pal-esch 教授によれば, NETT Network の SDMC として NINDS から直接研究費として年間約 30 万ドルが提供され, さらに間接経費として直接研究費の 47.5% をサウスカロライナ医科大学が NINDS から受け取っているとのことであった。サウスカロライナ医科大学の DCU は, NETT Network だけでなく, 他のいくつかの大規模臨床試験の SDMC としても活動している。DCU には, 生物統計家 5 名, データマネージャー 5 名, プログラマー 4 名, プロジェクトマネージャー 2 名の合計 16 名で構成されている (2010 年 10 月訪問当時)。このうちいわゆる大学の常勤職員は 2 名のみで, 他の 14 名は日本ではいうところの非常勤職員であり, 彼らの人件費や DCU の運営経費はすべて NINDS からの研究費でまかなわれている。Pal-esch 教授によれば, サウスカロライナ医科大学の DCU のように公的研究費で運営されるデータセンターは, 全米に 8 カ所あるとのことであった。循環器系の臨床研究で名高いデューク大学のデータセンターは, 企業とも提携して企業主体の臨床試験も多く実施しているが, 彼女によれば, アカデミックなデータセンターとしては, デューク大学はむしろ特

殊な例であるようである。NETT Network の臨床試験でも, 企業に試験薬を提供してもらうなどの協力関係はもつものの, 研究の運営に企業の意向が入れないというところで一線を画しているようであった。また, cooperative group の CCC と SDMC がことなる大学に設置されている理由については, NINDS の意向であり, PI とデータセンターを分離することでデータの信頼性を保つ意味が大きいとのことであった。

5. おわりに

新しい医療技術が生まれてから臨床現場で一般に使用されるようになるまでには, 長い年月と様々な人の努力と貢献が必要である。このプロセスの前半部分は基礎研究が担っているが, 中盤を過ぎてゴールにいたるためには臨床研究をおこなわなければならない。医療技術の最終提供者は通常民間企業であるため, 開発には営利性評価が常につきまとう。とくに昨今は臨床研究の実施にかかる経費が膨大であるため, 市場性の低い医療技術の開発が進みにくいという問題がある。また, 臨床研究の実施主体である医師・医療機関は, 医療技術の開発者で同時に提供者でもある民間企業に対して潜在的に利益相反の関係である。このことは, お互いの役割から考えて当然でもあるが, 新規医療技術の開発段階において, 時として問題となる。

市場性の高い技術はほうっておいても民間の資金が流入し, 様々な研究者が先を争って開発を進めるが, 難病や稀少疾患, 救急医療分野は, 華やかな開発の狭間に取り残されがちである。これらの領域では従来から治療手段が少ないため, 新規治療の必要性はむしろ高い。こういった医療技術開発にかかわる事情を考えると, 公的研究費による臨床研究は重要な意味合いを有する。民間の活力を阻害するのではなく, 民間任せでは開発が進まない分野に対して, 公的機関が重点的に後押しすることが必要である。米国は 20 年以上前からこのような臨床研究の特性を認識し, 様々な推進方法を編み出し, 体制を整備し, さらに医学の進歩に合わせて改良してきた。その結果, 民間資本を活用した世界規模の多施設共同臨床試験を実施する一方で, cooperative group の枠組みを始めとした公的資金主体の臨床研究を進めている。現在, 医薬品をはじめとした様々な新規医療技術がアメリカにおいて発展し, 製品化されるのは, これまでの歴史を考えれば当然の結果であるといえよう。本稿で紹介した NETT Network が実施中の臨床試験は, 痙攣重積, 頭部外傷, 脳卒中急性期など, いずれも民間企業による実施が困難で, 営利性に乏しい分野でもあるため, 米国でも臨床開発が困難な領域であろう。むしろ, 医療現場の状況を熟知している医療の専門家がチームを組んで, 良質で実施可能な研究計画を立てて自律的におこなう方が実際的なのではないかと。しかし, 臨床研究を実施するためには医療の専門家だけではできず, 統計家, データマネージャー, CRC など臨床研究の専門家と支援チームが必要である。医学専門家のチームと臨床研究専門家のチームとをうまくマッチングし, 双方に研究費を充てるというやり方は, 実際的かつ効率的

である。さらに、NIHはcooperative groupの活動状況をつぶさに評価し、うまく機能しているという条件の下ではあるが、グループを長期にわたって維持しているようである。実際、先に紹介したSWOGは40年以上にわたって活動を続けている³⁾。神経内科領域は、難病、希少疾病、救急対応の必要な疾患など、治療の選択肢が非常にかぎられた疾病を多く抱えていることから、民間資金に頼らず医療者が自力で医療技術を開発する方策を持つことは重要である。国内の神経内科領域にcooperative groupの仕組みを取り入れるための重要なポイントとしては、1)良質で実行可能性の高い研究計画の作成、2)アカデミックデータセンターの確保と育成、3)研究資金の確保の3点を挙げたい。一部の研究者の興味ではなく、関係者以外の専門家がみても意義深く、肯定的であれ否定的であれ、研究結果が現状の医療に一定のインパクトを与えるような研究をおこなうことがもっとも重要である。また、実施可能性が高く完遂できる計画でなければならない。そのためには、たとえば、神経学会内に、医学専門家、生物統計家、臨床研究の専門家などから構成される研究計画審査委員会を（必要であれば専門領域毎に）設置することが考えられる。審査においては、単に計画の良否を決めるだけでなく、計画をより精緻化したり、実行性を高めるためのアドバイスをおこなうことも重要であろう。アカデミックデータセンターは、平成19年度から厚生労働省が文部科学省と協力して実施してきた「治験活性化5カ年計画」の中で、いくつかの主要大学や研究機関などに設置されてきているため、それらを活用していくことが考

えられる。さらに、研究資金の確保については、審査委員会で採択された研究計画の主任研究者と関連学会が協力して、競争的資金を獲得していく必要があるが、cooperative groupの活動が軌道に乗れば行政に対して継続性のある公的研究費の枠組みを提案していくことも視野に入れるべきであろう。最後に、cooperative groupの活動が当初は限定された参加者により小さく始まったとしても、排他的な活動にならないよう十分な注意が必要である。多くの研究者、医療者に大きく開かれた公的な性格の活動に育てていくことが重要であろう。

本研究は、第18回ファイザーヘルスリサーチ振興財団助成金により実施された。

文 献

- 1) 厚生労働省「治験」ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>
- 2) 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム <http://www.tr.mext.go.jp/>
- 3) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹, 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. 東京: 医学書院; 2004.
- 4) Gynecologic Oncology Group. <http://www.gog.org/index.html>
- 5) Neurological Emergencies Treatment Trials. <http://www.nett.umich.edu/nett/welcome>

Abstract

A system to enforce multicenter clinical trials with public funds: Introduction of a neurological cooperative group in the United States

Haruko Yamamoto, M.D.¹⁾ and Kazuo Minematsu, M.D.²⁾

¹⁾Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

Success of a multicenter clinical trial relies on the good and stable support system including a number of experienced people and sufficient funds. In Japan, lack of the experienced and well-funded support system makes conducting of the multicenter clinical trials very difficult. In the US, substantial amount of governmental funds have been injected to develop the clinical trial infrastructure. The cooperative group system is a model of the US governmental-funded clinical trial support system, in which the researchers can plan and conduct the clinical trials effectively and reliably, cooperating with other clinical research professionals including biostatisticians. Although there are some active oncology cooperative groups in Japan, this system remains unfamiliar to the researchers in neurology. It should be more noticed and utilized widely.

(Clin Neurol 2011;51:612-616)

Key words: Clinical research, Multicenter trial, Data management

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発布された。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こたえ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

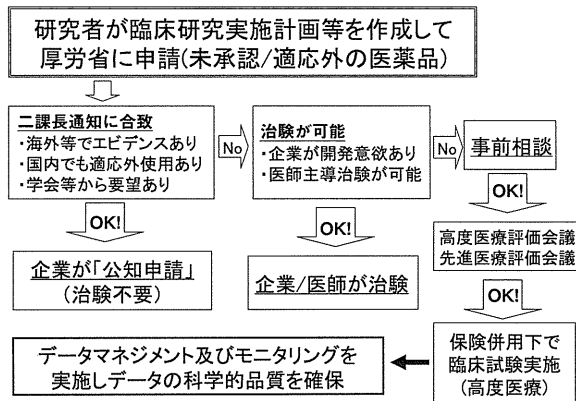


図1 The options of the way to use an unapproved drug

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、医師主導治療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。さらに医師主導治療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課長通知に基づき「公知の事実」として認定され平成12年に承認されたが、承認時点では日本人の患者集団における有効性・安全性の確固たるデータは存在せず、例えばアスピリン服用中の出血性合併症の発生率も脳梗塞の再発率も不明であった。これらのデータは、後に実施されたサルポグレラートの脳梗塞再発予防効果にかかる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⁸⁾。この治療でサルポ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

徐々に明らかになってきた。このように、医薬品の有効性および安全性の発現には民族差がみられることが多いため、国内臨床データが乏しい医薬品については、使用にあたって十分な注意が必要であるし、国内導入後の正確なデータ収集の努力が欠かせない。未承認薬の導入にあたっては国内関連学会の要望が大きき力を持つが、要望した医薬品が導入された後のデータ収集についても、関連学会は責任をもって対処すべきであろう。海外のエビデンスに頼るだけでは自国民の健康は守れない。未承認薬の早期導入の真の解決策は、良質な臨床研究を国内で適正かつ迅速に実施できるための体制整備に尽きると筆者は考える。

Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) 石橋太郎, 小野俊介: 日本における新医薬品の臨床開発と承認審査. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.47 (2009年10月) <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article47.html>
- 2) 石橋慶太: 日本におけるドラッグ・ラグに関する調査-製薬企業アンケートに基づく現状と課題-医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.40 (2008年6月) <http://www.jpma.or.jp/opir/research/article40.html>
- 3) 「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」報告書について. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/s0730-10.html>
- 4) 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.
- 5) 厚生労働省医政局長, 厚生労働省医薬食品局長: 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扱い等について 医政発第0521006号, 薬食発第0521001号 平成16年5月21日.
- 6) 社団法人日本医師会治験促進センターHP <http://www.jmacct.med.or.jp/ct/subject.html>
- 7) 厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s0521-5.html>
- 8) Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, Hayashi K, Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F: Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS) A Randomized, Double-Blinded, Aspirin-Controlled Trial. *Stroke* 39: 1827-1833, 2008.

向精神薬適応拡大の現況と今後の課題

久住 一郎¹⁾ 池田 正行²⁾ 小山 司¹⁾

抄録：向精神薬の適応外使用は、臨床現場で主に経験的な根拠で日常的に行われているが、多くの問題点を内包している。その解決の一手段としての適応拡大に関する開発は、欧米と比較して、わが国では遅々として進んでいない。様々な事情で適応拡大に消極的な製薬企業の主導による治験に頼るだけでは現状を打破することはできず、今後、関係学会の主導による二課長通知を活用した公知申請や医師主導型治験を積極的に進めていく必要がある。しかしながら、これらの方法にも多くの問題点があり、システムの改善や支援体制の強化など医療職・製薬企業・国が一体化した取り組みが必要である。また、支払基金による保険適応の認定にも、大いに改善の余地が残されていると考えられる。

臨床精神薬理 13 : 283-288, 2010

Key words : *psychotropic drug, off-label use, supplemental approval, investigator-initiated clinical trial, 2 section chiefs notification*

I. はじめに

薬剤の適応外使用とは、厳密に言えば、「承認を受けている効能・効果あるいは用法・用量以外での使用」を指す。2009年8月に行われた日経メディカルオンラインの医師会員を対象としたアンケート結果¹²⁾では、843名の回答者のうち、87.2%が日常診療で適応外処方を経験があると答えている。その根拠として、「先輩・仲間医師に処方経験がある」(61.4%)、「症例報告などがあ

る」(57.3%)、「学会・講演会の講演や大学の授業で得た知識」(46.4%)が上位に並び、「国内外の学会等のガイドラインで使用を推奨」(43.1%)や「国内外のランダム化比較試験で有効性が確認済」(37.1%)を上回っており、医療現場ではいわゆるエビデンス性よりも経験性が重視されていることが特徴的である。

米国において2003年に実施された調査でも、代表的な医薬品処方の約21%が適応外使用であり、特に頻度の高い薬剤として、抗てんかん薬(74%)や抗精神病薬(60%)が挙げられている¹⁰⁾。このように、適応外使用は治療上必然的に生じ得る行為であり、診療科を問わず、臨床現場では国際的にもごく一般的に行われている⁸⁾。いうならば、適応外使用とは個々の患者が抱える疾患事情と国による画一的な適応承認との間に生じてしまう隙間を埋めることであり、医療専門職たる医師こそが国の責務(国民の安全と社会保障における公平性)を尊重しながらも、professional

Current status and future directions of supplemental approval of psychotropic drug indication.

- 1) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野
〔〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目〕
Ichiro Kusumi, Tsukasa Koyama: Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8638, Japan.
- 2) 長崎大学医学部創薬科学教室
Masayuki Ikeda: Department of Pharmaceutical Medicine, Nagasaki University School of Medicine.

autonomy を自覚して自らに高い倫理基準を課しつつ、積極的にその隙間を埋める役目を果たしていくべきとも考えられる⁹⁾。また、向精神薬が当初の適応症以外の疾患に対して示す効果の発見とその科学的検証を繰り返す過程で、精神科領域の様々な薬物療法や病態仮説が進歩・発展してきた側面も見逃すことはできない¹⁰⁾。

一方、わが国の適応外使用に共通する問題点として、1) 用法・用量、有効性、安全性が十分評価されていない、2) 現場医師の責任で処方されなければならない、3) 副作用被害救済制度の対象外となることがある、4) 使用実態についての情報が収集されず、医薬品情報システムに載らない、5) 患者の個人負担で治療を受けることになるケースが少なくない、などが挙げられる¹¹⁾。米国では、実際の適応外使用の73%は十分なエビデンスが示されていないという調査結果¹²⁾から、医学的な妥当性の問題が大きく取り上げられている。わが国における向精神薬の適応外使用に関しても、これまで複数の総説^{2,3)}によって医療環境的側面、医学的・倫理的な側面などから様々な問題点が指摘されてきた。前者としては、医学的妥当性のある(「医学薬学上公知」の基準を満たした)使用であっても、適応承認がない限り行政上の責任(レセプトの不正請求)を問われることがあること、後者としては、安全性に関して元々の情報が不足しているだけでなく、適応外であるがゆえに情報の蓄積と臨床医へのフィードバックが適切に行われにくいこと、万が一医療事故が起こった場合、医薬品医療機器総合機構による救済の対象外となり、処方医に重い責任が生じる可能性があることなどが挙げられる。

本稿では、適応外使用の問題を解決するための一手段としての適応拡大について、薬剤開発の視点を中心に、その現況と今後の課題をまとめてみたい。

II. 向精神薬適応拡大の現況

米国では、米国食品医薬品局(FDA)が製薬企業に対して効能追加を申請することを推奨しており、適応拡大が活発に進められている⁹⁾。特

に、第二世代抗精神病薬は、躁病や焦燥に対する承認から、双極性障害のうつ病エピソードや維持療法、単極性うつ病などの気分障害への応用など、適応拡大の一途をたどっている。また、risperidone は第二世代抗精神病薬の中で唯一、自閉性障害に対する適応を獲得している。一方、新規抗うつ薬は社会不安障害や全般性不安障害などの神経症性障害スペクトラムへの適応拡大を続けており、全般性不安障害に対する duloxetine, escitalopram, paroxetine, venlafaxine, 社会不安障害に対する paroxetine, sertraline, venlafaxine が挙げられる⁹⁾。また、疼痛性障害に対する抗うつ薬や抗てんかん薬の適応拡大も目立ち、糖尿病性末梢神経障害性疼痛の duloxetine, 帯状疱疹後神経痛の gabapentin, 末梢神経障害性疼痛・線維筋痛症の pregabalin がその代表的なものである⁹⁾。

わが国では、後述する「二課長通知」を利用して、2002年9月に sodium valproate の躁病および双極性障害の躁状態に対する効能追加が認められた他¹⁴⁾、2003年から医師主導型治験が実施可能となり、欧米から大きく遅れている適応拡大の開発が加速することが期待されたが、その後、これらのシステムを利用した開発は全く進んでいないのが現状である。わずかに、製薬企業主導治験により、fluvoxamine と paroxetine が社会不安障害に、paroxetine が強迫性障害に、donepezil が高度アルツハイマー型認知症症状の進行抑制にそれぞれ効能追加を取得しているのみである⁹⁾。

現在、わが国で進行している向精神薬適応拡大の開発状況を表1にまとめた¹⁵⁾。いずれも製薬企業主導で行われており、海外の開発状況に比べて極めて遅々とした進行にとどまっており、現在のわが国における適応外使用状況とのギャップはあまりにも歴然としている。製薬企業主導治験では、自社開発の薬剤の場合は比較的グローバルに開発が進むのに対し、わが国で多い導入薬剤の場合には経済的要因により開発方針の策定プロセスが起源会社とは異なるため、積極的に適応拡大開発に取り組めていない現状がうかがえる。

表1 わが国で進行中の向精神薬の適応拡大開発

適応症	薬剤名	起源会社	開発会社	開発段階
双極性障害（躁状態）	aripiprazole	大塚製薬	大塚製薬	Phase III
	lamotrigine	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	Phase III
	olanzapine	Eli Lilly	Eli Lilly	申請中
双極性障害（うつ状態） 大うつ病	olanzapine	Eli Lilly	Eli Lilly	Phase III
	aripiprazole	大塚製薬	大塚製薬	Phase III
全般性不安障害	quetiapine	AstraZeneca	アステラス	Phase I
	paroxetine	Ferrosan	GlaxoSmithKline	Phase III（終了）

文献1)を参考に作成

III. 適応拡大の今後の課題

1. 小児科領域での取り組み

精神科領域と同様に適応外使用が多い小児科領域では、日本小児科学会がこの問題に積極的に取り組んでいる。精神科領域においても、今後の問題解決に向けて参考となる点が少なくないと思われるので、以下にその取り組みについて簡単に紹介したい¹¹⁾。

日本小児科学会薬事委員会は、「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」に沿って、適応外使用解決に向けての活動を進めている。また、同委員長を主任研究者とする厚生労働科学研究には、小児科学会の各分科会や関連学会の代表が参加し、厚生労働省による小児適応外使用、未承認薬問題の解決のための取り組みである「小児薬物療法検討会議」と「未承認薬使用問題検討会議」などを活用した活動を積極的に行っている。「小児薬物療法検討会議」は、既にわが国で医薬品として承認されているものについて、国内での重要性・有用性が高く、かつ米・英・独・仏のいずれかで小児適応がある場合に、その適応について新たな治験を実施せず、検討会議における既存データの評価（報告書作成）を経て、添付文書の改訂を目指すというものである。この会議を経て、小児用 acetaminophen 製剤の適応と用法・用量が2007年9月に海外と同様の適切な記載に改善され、さらに複数の薬剤が検討会議での検討を終了して、現在承認申請中である⁹⁾。一方、「未承認薬使用問題検討会

議」は、国内に承認された成分がなく、米・英・独・仏いずれかで承認されている医薬品のうち、医療上特に必要性の高いと認められるものについて、その必要性と使用上の妥当性を科学的に検証するとともに、確実な治療実施につなげるというものである。これによって既に5品目が承認され、さらに多くの品目で治験の実施・準備が進んでいる。

このように、厚生労働省による2検討会議は適応外使用解決に一定の成果を上げてはいるが、既に海外で承認されている小児適応のうち、特に重要なものをわが国で承認するための一時しのぎでしかなく、こうした会議を長期に続けることは、逆に国内の治験体制の脆弱化につながる可能性があるという指摘もある¹¹⁾。それを避けるためには、海外と同時に医薬品開発を行える体制をわが国でも整備していく必要があるが、現状では、医薬品開発のための十分なインセンティブが製薬企業にないために、治験の実施数が少なく、海外で承認されてかなり時間が経ってからしか開発が行われていない。一方、米国では、Pediatric Research Equity Act of 2003や Best Pharmaceuticals for Children Act という法令が制定され、小児に必要な医薬品についての治験の要請権をFDAが持ち、また小児治験を実施した場合、その医薬品について特許権を6ヵ月延長するという製薬企業に対するインセンティブも法令化されており、小児治験は急速に進んでいる¹¹⁾。EU (European Union) においても米国と同様の法令が2007年1月から実効となり、小児治験の活性化が進んでいる。

上記のような小児科領域における事情は、精神科領域にもそのまま応用可能であると言える。国は、製薬企業による医薬品の適応拡大開発推進に資するインセンティブや保健衛生上の必要な方策を検討すべきであり、医療関係者・製薬企業は必要な協力を行うべきである。わが国の臨床現場における臨床試験・治験インフラの整備は、適応拡大に限らず、医薬品開発全体に関わる問題であるので、ここでは詳しく触れないことにする。ただ、アジアでも韓国や中国では既になされていることであるが、治験中核病院を複数選定した上で、これらの施設を中心とした治験ネットワークの構築を進めることが急務であろう。

2. 医師主導型治験

本特集でも別稿で独立して取り上げられているので、ここでは簡単に述べるにとどめたい。今後、製薬企業が様々な理由で開発に消極的な場合は、医師主導型治験を積極的に取り入れていかざるを得ないが、現実にはまだまだハードルが高い。この治験の実行には、医師側が莫大な費用と労力を準備しなければならないだけでなく、製薬企業側の協力も不可欠である。製薬企業には治験薬の製造や提供、治験薬概要書の作成のための情報提供や承認申請、場合によっては前臨床試験の追加も必要となり、けっして負担は少なくない。たとえ医師主導型治験として公費などから治験の経費が負担されたとしても、製薬企業の負担は数億円から数十億円に上ると推定されている¹⁰。医師主導型治験とはいえ、承認申請ができるのはあくまでも企業だけであり、仮に治験が成功して有効性と安全性のバランスが良好な結果が得られたとしても、投入した資金が回収されないと判断されれば、企業が申請しないという判断をする可能性もある。さらには、治験医師やその協力者の労力が多大なものであることは言うまでもなく、その支援体制のさらなる整備が急務である。厚生労働省も「未承認薬使用問題検討会議」や「治験のあり方に関する検討会」における議論を通して、医師主導型治験がより実施しやすい制度作りに向けて準備を進めているが、さらなる支援体制の確立を望みたい。

3. 二課長通知に基づく公知申請

医学上常識となっている治療法で用いられる医薬品に対する治験の要否については、「医学薬学上公知」と判断される場合の申請方法（通称公知申請）が定められている。これは、通称「二課長通知」と言われているもので、正式には「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」と呼ばれる⁷⁾。この通知によれば、国内で既に承認を受けている医薬品の適応外使用について、関係学会から要望があり、使用が必要とされる場合で、1) 外国で当該効能・効果が承認され、相当の使用期間があり、その承認申請資料が入手できる場合、2) 国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された、科学的根拠となり得る文献がある場合、3) 公的研究等その実施に係る倫理性、科学性および信頼性が確認し得る臨床試験成績がある場合には、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、資料に基づく承認の可否の判断が可能ながあるとされている。精神科領域では、抗てんかん薬である sodium valproate の「躁病および躁うつ病の躁状態」に対する効能追加が唯一の成功例である¹⁴⁾。申請資料として提出された100報の臨床ならびに基礎論文のうち、わが国における大規模な臨床研究は、鈴木ら¹⁷⁾の用量に関するレトロスペクティブな報告1編のみであった。

この二課長通知による適応拡大についても、いろいろと改善すべき問題点が多くある。斉尾と栗原の総説¹⁴⁾に提言としての的確にまとめられているが、以下にあえて繰り返し、関係各所による再検討を切望したい。第一に、どのような場合に全ての臨床試験が省略できて、どのような場合には一部しか省略できないのか、そのアルゴリズムを社会に公開し、審査当局の見解や論理を明らかにした上で議論を喚起して、改善を図ることが望ましい。第二に、国内での臨床経験や研究の蓄積を承認資料として生かせるように、臨床研究届出制度の一層の充実と結果についての情報が共有化されるシステムを早急に構築することによって、新たな治験を省略できる幅をより広げていくような制度設計が必要である。第三に、審査報告書に、文献検索に用いたデータベースとその検索ストラテ