

# B 臨床試験と実地医療

藤原康弘

国立がんセンター中央病院院長

平成14年7月に成立した改正薬事法では、「治験の実施者」として「自ら治験を実施しようとする者」が加わり、これまでの製薬企業主体の治験という概念が大きく変貌することが予想される。さらに厚生科学審議会では研究者主導の「臨床研究の指針」作りが現在進められている。わが国で実地医療と臨床試験の混同がもたらしている弊害を例示したうえで、今後の医師など研究者主導の臨床試験のあり方とその振興策についての提言を行ってみたい。

## キーワード

- ◆ 改正薬事法
- ◆ 医師主導の治験
- ◆ 研究者主導の臨床試験

## I 治験から臨床試験へ

実地医療とは、「世界的に広く認知された標準的治療を臨床の場で実践することである」と本シリーズの初版において根来は定義している<sup>1)</sup>。本稿でもその定義を踏襲する。そしてその標準的治療の確立に必要なのが臨床試験というプロセス[きっちりとしたプロトコル(研究計画)を先に作り、倫理委員会などの第三者機関の外部評価を受け、その承認を受けたうえで、プロトコルに従って患者の受け入れ、検査、処方、フォローアップや結果解析を行う一連のプロセス]であるとの認識に基づいて論を進めてみたい。

わが国においては永らく臨床試験は製薬企業が実施主体となって行われる「治験」(薬事法第2条第7項で定義)、あるいは「市販後臨床試験」(厚生省令第10号平成9年3月10日第2条第4項で定義)という新薬のマーケットへの導入手段あるいはそれに付随するものととらえられてきた。しかし肺癌患者の実地医療を巡っては、近年、厚生労働省がん研究助成金の指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班を主体とする多施設共同臨床研究グループである日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)などの研究者主導型の臨床試験の成果も着実

に実地医療へインパクトを与え始めている<sup>2)</sup>。

このような中、平成14年7月に成立した改正薬事法では、「治験の実施者」として、これまでの「治験の依頼をしようとする者」という文言に、医師や医療機関などの「自ら治験を実施しようとする者」が加わっていることから、これまでの製薬企業主体の治験という概念が今後大きく変貌を遂げることが予想される。さらに現在、厚生科学審議会科学技術部会の「臨床研究の指針に関する専門委員会」で検討され、今年度内には取りまとめられると予想される「臨床研究の指針」の行方は、研究者主導臨床試験の今後を占ううえで気になるところである<sup>3)</sup>。

そこで本稿では、現在わが国で起こっている実地医療と臨床試験の混同がもたらしている弊害を例示したうえで、今後の医師など研究者主導の臨床試験のあり方とその振興策についての提言を行ってみたい。

## II わが国における実地医療と臨床試験の混同

前述したように、臨床試験とはあらかじめ決められたプロトコルに従い進められるものである。プロトコル遵守により、その結果に信頼性のおける

臨床試験が可能となり、最終的に実地医療にその結果を応用できるようになると筆者は考えている。プロトコルの遵守がなければ試験のノイズが大きくなり、結果の信頼性が著しく損なわれ、結局、誰のための臨床試験なのかわからなくなってしまうからである。このような大原則があるにもかかわらず、日本の医師達はこのプロトコル遵守が不得意であるという現実がある。

国内で広く行われている通常の研究者主導の臨床試験(臨床研究)に対しては、現状ではデータの品質管理(quality control: QC)あるいは品質保証(quality assurance: QA)は行われていない(海外では広く行われている<sup>4, 5)</sup>)ため正確な数字は明らかではないが、試験の質により厳しい制約が課せられている製薬企業の行う治験を例に、プロトコル遵守の実態を垣間みることができる。医薬品機構[医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構; 厚生労働大臣の依託を受けて平成9年4月1日以降に厚生労働省への承認申請が行われた医薬品を対象として、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(いわゆる新GCP)(平成9年3月27日 厚生省令第28号)への適合性に係る実地調査(いわゆるGCP実地調査)を業務の1つとして]が平成13年4月~11月まで107の医療機関に

対して行ったGCP実地調査の結果<sup>6, 7)</sup>, 567件の指摘がなされているが、このうち280件(49%)が検査欠測あるいは検査施行時期の逸脱, 被験者の組み入れ違反などの治験実施計画書遵守関係での指摘となっている。指摘事項の項目別集計で2番目に多い症例記録にかかわる指摘が約100件であること、平成12年度のGCP実地調査の集計では治験実施計画書遵守関係での指摘が472/1,151(41%)であったことを考えると、相変わらず実地医療(日常診療)と治験との区別ができていない医師が多いように思われる(図1)。ただし、治験実施に当たり不都合あるいは不必要な検査項目などを漫然と必須事項とした治験実施計画書が逸脱を生じさせている一因であることも少なくないことを付記しておきたい。

人間を対象とする臨床試験では、プロトコルの逸脱の発生はある程度避けられないものである。しかし標準的治療の確立に必須である臨床試験というプロセスでは、臨床的に意味のある結果を明確に出すことを求められている(有意差を出すことが試験の目的ではなく、あらかじめ設定した仮説をきっちり検証できることが大切であり、無効なものは無効、有効なものは有効と明確に判断できる結果を出すことが肝要なのである)。そしてその結果には高い信頼

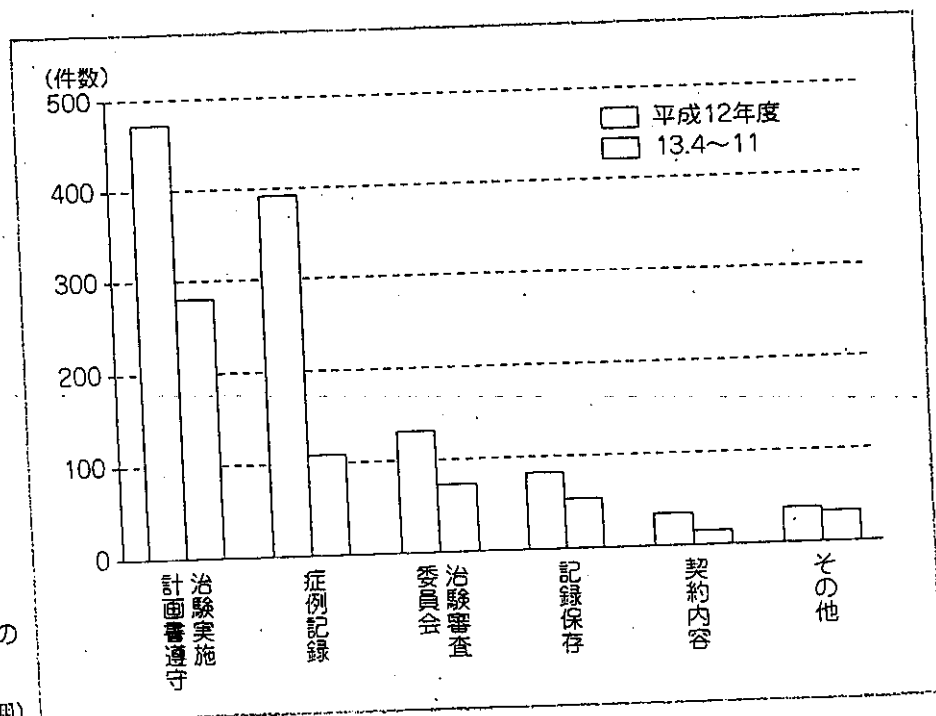


図1 医療機関におけるGCP不遵守の実態

(臨床評価29: 331, 2002より引用)

性が要求されるのである。信頼性の高い結果を得るためには、試験のプロセスで生ずるデータの信頼性が要求され、データの信頼性の確保にはプロトコル遵守の精神が必須であることを再度強調したい。

### Ⅲ 適応外使用の問題

保険医療機関及び保険医療養担当規則(昭和32年4月30日 厚生省令第15号)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」との記述があり、同規則第19条には「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、また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。」との記述がある。しかし、癌治療の領域では、広範に適応外使用〔「薬事法の承認事項(効能・効果あるいは用法・用量)をはずれた」という意味で使用〕がなされているのが現実である。むしろ適応外使用を実践しなければ適切な実地医療を実践できないとまで極論できるかもしれない。

この適応外使用の問題の発生原因を多くの医療従事者あるいは患者は、日本の医薬品の承認審査が遅いことあるいは薬事制度に求めているが、筆者はもっと別のところに根本的原因があると考えている。すなわち硬直化した保険医療制度が適応外使用を生

んでいると考えている。なぜならば医薬品、特に抗癌剤の承認審査期間(本項では申請日から承認日までの期間で計算)は以前に比べて格段に早くなっており、またいわゆる適応外使用通知(「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」平成11年2月1日 研第4号・医薬審第104号)(通知内容の要約は表1)の発出により癌治療領域の種々の抗癌剤についても、新たに治験を実施することなく効能・効果などの承認の追加を受けられるようになってきているからである<sup>8)</sup>。すなわち、審査のスピードという意味でみると、gefitinib(イレッサ<sup>®</sup>)は平成14年1月25日に申請され、平成14年7月5日に承認され審査期間は5.4ヵ月であったし<sup>9)</sup>、imatinib(グリベック<sup>®</sup>)も6.9ヵ月の審査期間で承認にいたっている<sup>10)</sup>。総体的にみても、医薬品医療機器審査センター〔略称「審査センター」、日本版FDA(Food and Drug Administration)とも呼ばれている〕の平成9年7月設立以降に申請された抗癌剤および癌治療支持療法薬の承認期間中央値は13.9ヵ月と報告されており、平成9年7月以前の中央値32.3ヵ月に比べると大幅な改善となっている<sup>11,12)</sup>。さらに適応外使用通知を踏まえて、表2に示す4つの抗癌剤についての効能の追加承認が実現している。

また大半の医療従事者や患者は、日本では米国に比べて承認が遅い、あるいは実地医療に必須の米国承認薬が日本では手に入らないと考えているので、米国国立癌研究所が作成しているPDQ(physician data query)を標準的治療法の一例とみなし、PDQ内

表1 適応外使用に関わる医療用医薬品の取扱いについて

1. 学会要望書と医療上の必要性  
⇒厚生労働省医政局研究開発振興課から企業へ効能または効果などについて検討を要請  
⇒企業が臨床試験(治験)の実施および「一変」申請を考慮
2. ①外国承認と使用実績、外国申請資料が入手可能  
or ②外国承認と使用実績、公表論文・総説の存在  
or ③公的な研究事業の委託研究などによる臨床試験成績の存在

医学薬学上公知であると認められる

⇒企業が厚生労働省医薬局審査管理課に承認の可否を相談

⇒企業が「一変」申請

表2 適応外使用通知に基づく承認 (抗癌剤)

承認日	品目	効能・効果
平成11年12月21日	シスプラチン	小細胞肺癌・骨肉腫
平成12年 7月27日	カルボプラチン	非小細胞肺癌
平成14年 3月28日	ダカルバジン	ホジキン病 (ホジキンリンパ腫)
平成14年11月11日	シタラビン	悪性リンパ腫 (シタラビン大量療法)

平成14年12月末現在

で言及されている肺癌治療に用いられる抗癌剤について、米国FDAの承認の有無と日本(厚生労働省)の承認の有無を比較してみた(表3)。興味深いことにPDQでキードラッグに近い形で言及されているもの(表中では◎で表示)と単に単語の記載のみられるもの(表中では○で表示)いずれについても、日本の承認数のほうがFDAの承認数に比して明らかに多いことが一目瞭然となった(○は「承認あり」、一は「製品は別の効能・効果で既承認だが、当該効能・効果には承認なし」、未承認は「製品自体が当該国に存在しない」の意)。

では、なぜ米国ではFDAの承認がなくとも実地医療において医師は大きな不自由を感じず、また臨床試験においてもFDAの承認事項をさほど気に掛ける必要がないのであろうか。それは保険償還に当たって、FDAの承認事項のみならず種々の事項が勘案されているからなのである。米国では日本のように薬事法上の承認がなければ、他の効能・効果などで承認があっても、「適応外」として査定される恐れのあるシステムと根本的に異なるシステムを採用しているのである。例えば、米国において高齢者を対象とする公的医療保険メディケアにおいては、抗癌剤の薬剤費の保険償還に当たって、たとえFDAからの当該効能・効果などに対する承認がなくとも、American Hospital Formulary Service Drug Information (略称AHFS, 毎年更新版あり)、American Medical Association Drug Evaluation (絶版)、米国薬局方Drug Information (略称USPDI, 毎年更新版あり)に当該使用に関する記述がある場合、表4に挙げる学術雑誌に掲載された臨床試験結果で、

その使用が正当化できる場合(試験デザインや結果解釈に当たっての注意点も保険償還の手順書には記載あり)には薬剤費を保険でカバーすると、保険償還の手順書の中で解説している<sup>15)</sup>。

日本においても財政上の観点のみから医療保険を論ずることに終始するのではなく、世界に多数存在するエビデンス(後述するように自国発のもので判断できることが理想ではあるが)を効率的に利用して保険償還を可能にするシステムを構築すべき時期にきていると筆者は考える。そうすることで臨床試験によるエビデンスの集積のダイナミックな変化に保険償還が追いついていける社会となり、適正な実地医療がスムーズに実施できるのではないかと思う。この筆者の考えと同様の意見を平成14年5月29日に開催された衆議院の厚生労働委員会で、坂口厚生労働大臣が答弁している<sup>16)</sup>、今後の展開を期待したい。

#### IV 研究者主導の臨床試験の振興

適応外使用問題の解決には、臨床試験の結果をスムーズに実地医療に結びつける方策が重要であることを米国における抗癌剤の薬剤費保険償還のシステムを例に前述したが、臨床試験の結果をそのように効率的に利用するためには、現在の日本で広く行われている「臨床研究まがい」(サンプルサイズ不足でβエラーが多発し、結論が「・・・が示唆された」で終わり、試験の財政的な基盤が不透明で、文書による患者同意などなく、ましてや試験内容の第三者による監査など恐ろしくてできないしろもの)を淘汰し、高

表3

(1) 日本の効能・効果が非小細胞肺癌となっているもの

一般名	商品名	NCI-PDQ	AHFS	FDA	厚生労働省
イホスファミド	注射用イホマイド	—	○	—	—
塩酸ゲムシタビン	ジェムザール	◎	○	○	○
硫酸ビンブラスチン	エクザール、注射用ビンブラスチン	◎	○	—	—
ドセタキセル水和物	タキソテール	◎	○	○	○
バクリタキセル	タキソール	◎	○	○	○
酒石酸ビノレルビン	ナベルビン	◎	—	未承認	○
塩酸アムルピシン	カルセド	—	○	—	△(肺癌として承認)
マイトマイシンC	マイトマイシンS	◎	○	—	—
エトボシド	ベプシド、ラステット	—	○	—	○
塩酸イリノテカン	カンプト、トポテシン	○	—	—	—
塩酸ノギテカン	ハイカムチン	○	—	—	○
シスプラチン	ブリプラチン、ランダ	◎	○	—	○
カルボプラチン	パラプラチン	◎	○	—	○
ネダプラチン	アクブラ	—	—	未承認	○
ゲフィチニブ	イレッサ	—	—	未承認	○

(2) 日本の効能・効果が小細胞肺癌となっているもの

一般名	商品名	NCI-PDQ	AHFS	FDA	厚生労働省
シクロホスファミド	エンドキサン	◎	○	—	△(肺癌として承認)
イホスファミド	注射用イホマイド	◎	○	—	○
硫酸ピンクリスチン	オンコビン	◎	○	—	—
バクリタキセル	タキソール	◎	○	—	△(肺癌として承認)
塩酸ドキシソルピシン	アドリアシン	◎	○	未承認	○
塩酸アムルピシン	カルセド	—	○	○	○
エトボシド	ベプシド、ラステット	◎	○	—	○
塩酸イリノテカン	カンプト、トポテシン	○	○	○	○
塩酸ノギテカン	ハイカムチン	○	○	—	○
シスプラチン	ブリプラチン、ランダ	◎	○	—	○
カルボプラチン	パラプラチン	◎	○	—	○
ネダプラチン	アクブラ	◎	—	未承認	○

(3) 日本の効能・効果が肺癌となっているもの

一般名	商品名	NCI-PDQ	AHFS	FDA	厚生労働省
シクロホスファミド	エンドキサン	小細胞肺癌で推奨	小細胞肺癌で推奨	—	○
カルボコン	エスキノン	—	—	未承認	○
塩酸ニムスチン	ニドラン	—	—	未承認	○
フルオロウラシル	5-FU	—	—	未承認	○
テガフル・ウラシル	ユーエフテイ	—	—	—	○
シタラビン	キロサイドC、サイトサル	—	—	未承認	○
硫酸ビンデシン	注射用フィルデシン	小細胞肺癌で推奨	小細胞肺癌で推奨	—	○
塩酸ドキシソルピシン	アドリアシン	—	—	未承認	○
塩酸アクラルピシン	アクラシノン	非小細胞肺癌で推奨	非小細胞肺癌で推奨	—	○
マイトマイシンC	マイトマイシンS	—	—	—	○
塩酸ブレオマイシン	ブレオ	—	—	未承認	○
硫酸ヘプロマイシン	ヘプロ	—	—	未承認	○

表4 米国の公的老人医療保険(メディケア)で薬剤費保険償還に当たり参考とされる学術雑誌

American Journal of Medicine  
Annals of Internal Medicine  
The Journal of the American Medical Association  
Journal of Clinical Oncology  
Blood  
Journal of the National Cancer Institute  
The New England Journal of Medicine  
British Journal of Cancer  
British Journal of Haematology  
British Medical Journal  
Cancer  
Drugs  
European Journal of Cancer  
(formerly the European Journal of Cancer and  
Clinical Oncology)  
Lancet  
Leukemia

上記の学術雑誌に掲載される臨床試験結果が抗癌剤の保険償還に当たり参考とされる。

(Carriers Manual Part 3 Chapter II - Coverage and Limitations  
より抜粋)

い質(はっきりとした結論を導き出せる)の医師主導の臨床試験を振興することが必須であると筆者は考えている。治験のみの振興では問題の本質的な解決につながらないと各界がようやく気づきはじめ、先述した「臨床研究の指針」作りにみられる臨床試験を中心とした臨床研究の適正化措置が始まろうとしているが、諸外国では薬事法は医薬品の承認申請を目的とする治験のみを規制するものではなく、広く(研究者主導と製薬企業主導のものを区別しない)医薬品・医療機器を使用する臨床試験を規制するものとして長い歴史を有していること、米国の“コモンルール(common rule)”(Code of Feral Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subjects ; 45 CFR 46)に代表される臨床試験参加者の人権を保護する法的措置もしっかりと取られていることなどを踏まえ、わが国でも、患者指向型研究、特に臨床試験のインフラ整備の重要性を産・官・学そして国民が認知し、

表5 研究者主導臨床試験の実施に当たって解決すべき日本の現状

1. 臨床研究の透明性確保と社会への説明責任の完遂
  - IRBの組織定員化、資格認定(accreditation)、IRBメンバーの教育
  - IRBにおけるプロトコルおよび患者説明文書の審議の必須化
  - 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示(conflicts of interest : financial disclosureへの配慮)
  - 有害事象や副作用の国やIRBへの報告の義務化
  - 第三者機関(あるいは同僚医師)による臨床試験進捗状況のモニタリングおよび試験終了後の監査の実施
2. 人材育成と施設基盤整備(人材育成は施設整備よりも重要)
  - 生物統計家・臨床疫学専門家の育成
  - 臨床試験方法論を医師の卒前・卒後教育において重点的に実施
  - クリニカルトライアルユニット(生物統計家・リサーチナース・データマネージャー・情報工学専門家・臨床薬理学専門家の定員化が必須)の設置
  - 臨床研究に関する教育プログラムを振興する公募型・競争的資金の新設
  - 若手や中堅の医師が患者志向型の臨床研究(特に臨床試験)を実施できる公募型・競争的資金の新設
3. 保険診療と臨床研究との区別のあいまいさの是正
  - 治験だけでなく広く臨床試験への特定療養費制度の導入を検討
4. 被験者の健康被害に対する賠償・補償制度の確立
  - 研究費あるいは間接経費による保険料の支払いを実現
5. 臨床試験成果の企業への技術移転の実現
  - 日本版FTTA(Federal Technology Transfer Act)、CRADA(cooperative Research and Development Agreement)の創設
  - ナショナルセンターへのTLO(弁護士・弁理士・生命倫理専門家などの配置)の開設
6. 未承認薬・未承認医療機器の研究的使用に当たっての条件整備

表5に掲げるような課題を早急に解決し、研究者主導の臨床試験体制整備を行わなければ<sup>17-30)</sup>、将来、自国民の健康に関する判断までも外国発のエビデンスに依存するという危機を迎えることは必定である。

## 文 献

- 1) 根来俊一：臨床試験と実地医療。プラクティカル内科シリーズ1 肺癌，第1版，南江堂，東京，p63-66，1998
- 2) Noda K et al : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 : 85-91, 2002
- 3) 厚生科学審議会科学技術部会第1回臨床研究の指針に関する専門委員会議事録  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/06/txt/s0607-3.txt>, 第2回議事録  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/07/txt/s0724-1.txt>
- 4) 米国立がん研究所の臨床試験モニタリングに関するサイトを参照：  
<http://ctep.cancer.gov/monitoring/index.html>
- 5) 福田治彦：欧米におけるがん臨床試験研究グループの現状。癌と化療27 : 1144-1151, 2000
- 6) 大西純一：我が国の治験における品質保証への期待。薬事44 : 1105-1109, 2002
- 7) 大西純一：補足・GCP調査の現状と問題点—平成13年度の調査結果より。臨評価29 : 329-332, 2002
- 8) 藤原康弘：2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について—適応外使用とブリッジング試験を巡って。医薬品研32 : 639-651, 2001
- 9) イレッサ錠250 公開版審査報告書 医薬品情報提供ホームページ  
[http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/g0207/06/67022700\\_21400AMY00188\\_110\\_1.pdf](http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188_110_1.pdf)
- 10) グリベックカプセル100mg 公開版審査報告書 医薬品情報提供ホームページ  
[http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/g0111/02/53029300\\_21300AMY00494\\_Q100\\_1.pdf](http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/g0111/02/53029300_21300AMY00494_Q100_1.pdf)
- 11) Fujiwara Y : Effect of reforms to new drug application review in Japan. *Am Soc Clin Oncol News* 14 : 21, 2002
- 12) Fujiwara Y, Kobayashi K : Oncology drug clinical development and approval in Japan : the role of the pharmaceuticals and-medical-devices evaluation center (PMDEC). *Crit Rev Oncol Hematol* 42 : 145-155, 2002
- 13) NCI PDQにおける非小細胞肺癌の治療：  
<http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/>
- 14) NCI PDQにおける小細胞肺癌の治療：  
<http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/treatment/small-cell-lung/healthprofessional/>
- 15) 2049.4 Reasonableness and Necessity Chapter II - Coverage and Limitations. *Carrier Manual Part 3* (http://www.hcfa.gov/pubforms/14\_car/3b2049.htm/)
- 16) 第154回国会 厚生労働委員会 第15号 会議録：  
[http://www.shugiin.go.jp/itdb\\_kaigiroku.nsf/html/kaigiroku/009715420020529015.htm](http://www.shugiin.go.jp/itdb_kaigiroku.nsf/html/kaigiroku/009715420020529015.htm)
- 17) 藤原康弘：トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣—臨床研究のインフラストラクチャー整備。医のあゆみ200 : 544-548, 2002
- 18) The NIH Director's Panel on Clinical Research Report to the Advisory Committee to the NIH Director, December, 1997  
<http://www.nih.gov/news/crp/97report/index.htm>
- 19) Nathan DG : Clinical research : perceptions, reality, and proposed solutions. National Institutes of Health Director's Panel on Clinical Research. *JAMA* 280 : 1427-1431, 1998
- 20) Schechter AN : The crisis in clinical research : endangering the half-century National Institute of Health Consensus. *JAMA* 280 : 1440-1442, 1998
- 21) Shine KL : Encouraging clinical research by physician scientists. *JAMA* 280 : 1442-1444, 1998
- 22) Nathan DG, Varmus HE : The National Institutes of Health and clinical research : a progress report. *Nat Med* 6 : 1201-1204, 2000
- 23) Gelband H : Prepared for the National Cancer Policy Board, National Research Council : A report on the sponsors of cancer treatment clinical trials and their approval and monitoring mechanisms. National Academy Press, Washington, DC, 1999  
<http://www.nap.edu/books/NI000611/html/>
- 24) National Bioethics Advisory Commission : Ethical and policy issues in research involving human participants. US Department of Commerce, Technology Administration, National Technical Information Service, Springfield, 2001  
<http://www.ntis.gov/product/featured/bioethics.htm>
- 25) 松村真司ほか：臨床試験に関する一般住民の全国意識調査。日醫新報3962 : 14-19, 2000
- 26) Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Subjects. Board on Health Science Policy, Institute of Medicine : Preserving public trust. National Academy Press, Washington DC, 2001  
<http://www.nap.edu/books/0309073286/html/>
- 27) National Center for Research Resources. Guidelines for the General Clinical Research Centers Program (M01).  
<http://www.ncrr.nih.gov/clinical/crguide2001/>
- 28) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine : Extending Medicare reimbursement to clinical trials. National Academy Press, Washington DC, 2000  
<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>
- 29) Kneller R : Technology transfer : a review for biomedical researchers. *Clin Cancer Res* 7 : 761-77, 2001
- 30) 藤原康弘：行政からみた臨床試験。臨床腫瘍学，第6版，癌と化学療法社，東京，2003