

洛和会ヘルスケアシステムでの治験は13年間でこれだけ発展した

洛和会京都新薬開発支援センター

中村 重信・寺田 博・戸田 千穂・横山 美築・本田 陽子・
 榛澤 直美・岩田 衣未・濱田 亜希・仲 章寿・谷 恵美子

高齢サポート・音羽

京都市音羽地区包括支援センター

渡邊 愛

【要旨】

洛和会ヘルスケアシステムに治験を担当する部門が誕生してから13年余りになる。その間、多くの方のご支援により、本センターは発展してきた。13年間に多数の治験を行い、多くの薬剤を世に出し一般の患者さんの治療に寄与してきた。最近の傾向として、治験がグローバル化し、世界で一斉に同じ治験を進めるようになった。そのためには、英語でのコミュニケーションの能力も必要になった。治験を進める中で、様々の治験に携わった治験コーディネーターは経験を積むことによって、治験のノウハウを身につけてきた。その結果、種々の資格を得ることができた。有害事象への対応、本センターの経済的基盤の確立などにも寄与できるようになった。洛和会音羽病院の治験審査委員会では貴重なご意見を賜って、本センターを指導して頂いた。また、医薬品だけではなく、医療機器の治験も行っている。治験を実施して頂いた医師をはじめ、すべての職種の方々、さらに治験に参加して頂いた被験者さんやそのご家族のご協力のお陰と深く感謝している。今後も、この協力体制を軸にして発展を期待したいものである。

Key words : 治験審査委員会、治験コーディネーター、医薬品、医療機器、グローバル化

【はじめに】

新薬を開発するという事は、新しい治療を導入して、病める人に福音を与えることを目的としている。洛和会の諸病院でも新薬の開発に取り組むため、洛和会新薬開発支援センターの前身、洛和会京都臨床治験センターが創設されたのは2002年4月のことであった¹⁾。

私が2002年3月、広島大学医学部脳神経内科を停年退官した後、当時、わが国で停滞していた新薬を臨床の場で使用できるための仕事に関わりたかった。また、グローバル化による国際共同試験によって得られた、ペリンドプリルによる脳梗塞再発抑制の成果²⁾に触発されたことも、一つの動機であった。

そのため、現(株)ウエルネット社長・守本孝造氏にお願いして、洛和会京都臨床治験センターという機構を作って頂き、私はその所長にしてもらった。急な話でもあった

ため、場所は洛和会音羽病院本館の地下にある薬剤部の一室を頂いて、治験の仕事を始めた。

当初のスタッフは大屋 荘 薬剤部長、看護師長さんをされていた前川良子氏と私の3名だった。しかし、大屋部長にお願いして、薬剤部のスタッフに多くの点で洛和会京都臨床治験センターを助けて頂いた。今になって、改めてお礼を申し上げたい。

さらに、その年度中に杉本さゆり氏、伊藤由紀氏、大館裕子氏の3名が非常勤の治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator ; CRC)として加わって下さった。まだ、洛和会音羽病院などでは治験に対する関心が低かったため、治験の対象になる薬物がクロピドグレルなどの脳梗塞治療薬やメマンチンなどアルツハイマー病治療薬といった私の関連した神経系の薬剤がほとんどであった。

当時は小泉内閣の下で、わが国での治験に関する最も重

大きな問題は薬物承認の遅れであった。アメリカはじめ、多くの国で臨床の場で使われていた薬剤がわが国では使用できないという状況にあった。これは医療費の抑制政策による新薬承認の遅れ（ドラッグ・ラグ）によるものであった。

その後、治験がグローバル化され、世界同時治験が主流となってきたため、わが国でのドラッグ・ラグはほとんど解消された。地下にあった洛和会京都臨床治験センターも図書館棟、さらには本部棟と地上に顔を出し、陽の目を見ることができた。被験者さんとの対応をするための応接室、診断室、治験薬保管庫などの独立した部屋も持つことができた。

それにも増して重要なのは、2015年9月現在7名の経験を積んだCRCの方々と熱心な事務職員に恵まれたことである。11名の常勤職員がチームワーク良く、治験の仕事に勤しんできた。ただ、10月1日より1名が他部署に異動したため、10名の常勤職員が洛和会京都新薬開発支援センターで仕事をしている。

その結果、洛和会系の病院の多くの診療科での治験が可能になり、世界最先端の薬物の効果を検討することができるようになってきた。その方法も、以前の手書きで行っていたものは減って、電子化する方向で進んでいる。有害事象などの処理も、発足当初と異なって、オープンになり、スムーズになった。

これら個々の点について、13年間でどのように変わったのかという軌跡をもう一度たどってみたいと考える。その道程がこれからの新薬開発を発展させるために、少しでも役立てば幸いに思う。

【洛和会京都新薬開発支援センターではどんな仕事をしているのか】

新薬を開発するためには、基礎研究によって病態を改善する効果を持ち、副作用の少ない薬物や機器を作製することが最初のステップである。しかし、洛和会新薬開発支援センターにはそのような設備や資金もないため、大学や研究所の成果を期待するのみである。

現在、分子生物学などの手法により病態の解明が進み、基礎研究による病態を改善するための手がかりが見つかる可能性が増している。それらのうち有望なものを具体化して、治験によって臨床効果を検討する。そこで、はじめて

われわれの出番がまわってくる。

すなわち、製薬会社などの開発の担当者が洛和会系の病院で対象となる疾患で困っておられる患者さんが何人ほど診療中であるかについて洛和会京都新薬開発支援センターに問い合わせる。また、逆に本センターからインターネットで得られた情報に従って、開発中の新薬について製薬会社にアプローチすることもある。

洛和会ヘルスケアシステムの臨床の場で、新薬の開発が可能でありそうだと判断できれば、洛和会京都新薬開発支援センターのCRCが病院の診療科の責任者などと相談する。その際、製薬会社の人が行くことも多い。医師や患者さんの負担などについても、できるだけ包み隠さず、詳しく述べるように心掛けている。

治験を担当する責任医師と合意ができれば、洛和会音羽病院の治験審査委員会（IRB：Institutional Review Board）において、計画されている治験について種々の角度からその試験に重大な問題がないかどうかを検討する。

このIRBは洛和会音羽病院で行う治験だけではなく、洛和会系の諸病院での治験、さらにはそれ以外の医療機関で行う治験についても審査することがある。委員長はじめ、多くの委員は洛和会音羽病院の職員であるが、それ以外に有識者として、他の医療機関の医師、薬理学などの知識のある研究者、法律家、教育者で構成されている。

IRBを円滑に進めるのも京都新薬開発支援センターの大切な役目である。新薬の治験を行うためには、洛和会系の病院でその治験を担当する治験責任医師に治験薬や治験計画などをIRBで説明して頂く。そのため、予め責任医師やIRBの委員長と十分打合せをしておく。それに付随する事務処理も大変である。

月一回開催される委員会で承認されれば、治験を担当する診療科の医師とCRCが協力して治験の条件に合った被験者さんを電子カルテから選び出す。その被験者さんたち、あるいはご家族に治験について判りやすく、丁寧に、副作用などの不利益についても、懇切に説明して、合意を得る。

合意が得られれば、治験の手順（プロトコール）に従って進めて行く。治験薬やプラセボを投与することによって起こる被験者さんの変化を経時的に、正確に計測する必要がある。その段取りをCRCが計画し、定期的に被験者さんや介護者さんなどに来院を要請し、彼らと協力して滞りな

く行う必要がある。

ただ治験を行っている間に、思いがけない問題が起こることは珍しくない。有害事象などにより治験から脱落することも多い。その場合、CRCは担当医に代わって、治験を行っている企業に報告する義務があり、企業と連絡を取りながら、治験計画書ののっとして処理をする。詳しくは後で述べる。

また、他の医療機関で起こった治験薬による有害事象もIRBで報告され、治験を継続してもよいかどうかを検討される。さらに、製薬企業の側で治験のやり方、プロトコルを変更することも稀ではない。それらの案件についてもIRBにおいての承認が必要になる。

このような紆余曲折を経て進めた二重盲検試験は実薬とプラセボに分けて、臨床効果が比較される。もし、実薬の効果が優れており、副作用が軽いと厚生労働省で判断されれば、保険薬として市場に出て、はじめて臨床の場で使用できるようになる。

【京都新薬開発支援センターのメンバー】

京都新薬開発支援センターで仕事をしている職員は大部分がこの職場に来るまで、治験とはあまり関係のない仕事をしてきた。製薬会社に勤務していたとか、病院の薬剤師、看護師、検査技師、事務職員あるいは大学の教官として勤務していた者など色々ありである。

もっとも、この種の職場が現れたのは、1998年に当時の厚生省が新GCP (Good Clinical Practice) を作定したことに始まる。しかし当初は、医療現場でどのように対応してよいか判らず、10年ほどして、やっと板についてきた。洛和会音羽病院でも以前から治験は実施されていたが、2002年にやっと一つの独立した治験を専門に取り扱う部署が設立された。

したがって、2002年からの数年間は経験のないもの同士が見よう見まねで治験を少しずつこなしていった。そのような訳で、仕事に対する強い動機付けなども求めようがなく、与えられた仕事を淡々と処理していた。

さらに、退職者も多く、新しく着任してから半年ほどで職場を去ることも稀ではなかった。無理もない話で、私も含めて治験の経験はあるものの、治験の事務的な業務を行う組織に所属したものはなかったのがこのような状況を招

いたものと思われる。

ただ、その後幸いにも、他の治験センターに所属していた経験のある人や治験施設支援機関 (site management organization ; SMO) から洛和会に来られた方が本センターに参加されるようになった。その結果、治験業務の効率的なノウ・ハウやどのようにすれば、新しい治験をスムーズに実施できるかなどの知恵を授けて下さった。

当センターは数年前より寺田部長をお迎えして、名称も現在の洛和会京都新薬開発支援センターに変更し、その業務も軌道に乗り始めた。新しい治験が次々と導入され、洛和会音羽病院以外の洛和会系の病院でも治験が盛んに実施されるようになった。

また、発足当時は私が関係していた神経内科関係の治験が多かったが、現在ではほとんどの分野にわたる治験を行っている。2015年9月30日現在、洛和会ヘルスケアシステムで行っている治験・販売後臨床試験の実施状況を表1に示す。

それら治験の仕事に当センターで携わっている職員の仕事がどんな内容かなどについて具体的に紹介したい。なお、それらの業務についてはすでに述べてきた^{1) 3)~7)} ものもあるが、新しく変更されている点もあるので再度、記載することにした。

① 治験コーディネーター (Clinical Research Coordinator ; CRC)

1998年新GCPができるまでは、医師が行っていた治験データを整理するとか、記録の保管、治験計画の調整などをCRCが行う。また、電子カルテを用いて治験の条件に適合した被験者さんを選び、主治医と相談して、被験者さんに治験の同意を得る。

CRCは治験を十分に理解し、まだ治験に関する知識の乏しい被験者さんに治験というもの、その治験薬などの効果について、判りやすく、被験者さんに不利な点も丁寧に説明する。

通常、各治験について、それぞれ説明・同意文書がついており、その内容を説明した後、時間をかけてその文書を読んで頂き、ご家族とも相談してもらおう。その上で質疑・応答を経た後、同意してもらおうように心がける。最近の説明・同意文書は懇切に、種々の場合に対応できるように記載されているので、数十ページに及ぶものも少なくない。

同意が得られて、治験が開始すれば、治験計画書に従っ

表1 洛和会ヘルスケアシステムでの治験・販売後臨床試験の実施状況 (2015年9月30日 現在)

対象疾患	治験名	契約期間	診療科	目標	エントリー	中止	脱落	終了	
アルツハイマー病	LY2062430 (P3)	2011/3~2016/7	神経内科	7	7	4			エントリー終了
心筋梗塞	ACZ885	2011/7~2016/10	心臓内科	14	6	3	15		エントリー終了
虚血性脳血管障害	CS-747S (stroke)	2011/8~2016/12	神経内科	13	13	3	2	7	エントリー終了
アルツハイマー病	SUN Y7017 (P4)	2012/2~2016/6	神経内科	5	1	1	2		エントリー終了
アルツハイマー病	MK-8931 (O17)	2012/12~2020/7	神経内科	6	6	2	3		エントリー終了
末梢動脈疾患	チカグレロル	2013/2~2016/1	心臓内科	14	14	2	2		エントリー終了
2型糖尿病性腎症	ABT-627	2013/8~2017/4	腎臓内科	4	2	1	2		エントリー終了
グラム陰性菌性肺炎	BAY 41-6551	2013/8~2016/1	感染症科	4	1	1			
軽度認知障害	MK-8931 (O19)	2014/2~2018/6	神経内科	4	2		2		
慢性腎臓病による貧血	BAY 85-3934 (16208)	2014/1~2015/11	腎臓内科	15	15	2	2	12	
慢性腎臓病による貧血	BAY 85-3934 (16209)	2014/1~2015/11	腎臓内科	6	5				
急性心不全	RLX030	2014/11~2017/6	心臓内科	6	2	1	1	1	
慢性閉塞性肺疾患	GSK2834425	2015/1~2017/7	呼吸器内科	4	4				
低セレン血症	FPF3400	2015/3~2016/3	腎臓内科	8	5		2		
慢性心不全	LCZ696	2015/5~2018/12	心臓内科	6	1		1		
主要有害心血管イベント	AZD0585	2015/5~2019/9	心臓内科	10	4		4		
レビー小体型認知症	AD-810N	2015/6~2017/11	神経内科	4	1				
2型糖尿病	エンバグリフロジン/ リナグリプチン	2015/5~2017/3	糖尿病内分泌 内科	8			1		
非びらん性胃食道逆流症・ 症候性胃食道逆流症	SPI-8811A	2015/9~2016/3	消化器内科	4					
合計		実施中 19件		142	89	20	39	20	

て治験担当医師や種々の検査を担当している医療従事者や被験者さん・ご家族などと相談して、病院などへの来院日を設定する。来院当日は被験者さんやご家族を当センターにお連れして、被験者さんを必要な場所に案内する。

近年、国際的（グローバル）な治験が主流を占めるようになってきた。その結果、外国の製薬会社と直接接する機会が増え、英語によるコミュニケーションが必要となってきた。また、種々の書類も英語、あるいは日本語訳のついたものを依頼者とやり取りする。

たとえば、表1に含まれている治験で行う検査の一例を表2に示す。このようなシートに記載した上で、電子メールにより依頼者に送る。そうすると、依頼者より、採取日時やヘモグロビン値がメールで返送され、Range Statusを貧血として評価される。送られてきた結果をそのまま掲載すると見づらいので、簡略化して表3とした。

さらに、表1に含まれているアルツハイマー病による健忘性軽度認知障害の治験のためにアミロイドPETの画像診断を行う。その結果なども英語のメールで送られて来る（表4）。本例ではアミロイドが脳に蓄積していることが明らかになったので、被験者さんに治験薬を投与して、アルツハイマー

病に移行するかどうかを観察する。

その他、有害事象が生じた場合、速やかに治験を行っている製薬会社などの企業に報告する義務がある。グローバルな治験で生じた有害事象の報告例を英語で報告する。有害事象の場合はその後の経過が重要であるため、経時的に症状や検査結果の変化を知らせる必要がある。

このような仕事を担っているCRCは、本センターに所属する以前は様々の職業について働いていた。また、いろいろの資格を持ちながら治験の仕事をしている。2015年9月現在の7名のCRCのうち、5名が看護師の資格を持ち、1名が薬剤師の資格を、1名が検査技師の資格を持っている。

被験者さんの血圧を測るとか、採血をするとか、点滴をするのは看護師の資格を持った者が行う。薬物の管理や調剤などは薬剤師が行い、心電図検査などは主に検査技師の資格を持ったものを行う。その他、複雑な認知機能テストなどの心理検査は洛和会系の病院に勤務している臨床心理士や言語聴覚士に依頼することが多い。

当センターのCRCはCRCとしての資格を持っている。医師という専門医のような資格で、学会が行っている試験などにより認定される。その人数は表5に示す。それらの認定

表2 症例検査報告の1例

Visit 2 (第2回目) (ご署名) 担当医師: _____ 作成日: 201 年 月 日

項目	チェック内容				
来院日 Subject Visit	来院日 Visit Date: 201 年 月 日				
併用薬 Concomitant Medications	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ⇒併用薬シートに詳細を記載				
有害事象 Adverse Events	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ⇒有害事象シートに詳細を記載				
バイタル Vital Signs	測定時刻(24時間表記) Actual Time	収縮期血圧 Systolic blood pressure	拡張期血圧 Diastolic blood pressure	心拍数 Heart rate	体位 Position
	①				<input type="checkbox"/> 座位 sitting <input type="checkbox"/> 立位 standing <input type="checkbox"/> 臥位 supine
	②				<input type="checkbox"/> 座位 sitting <input type="checkbox"/> 立位 standing <input type="checkbox"/> 臥位 supine
	③				<input type="checkbox"/> 座位 sitting <input type="checkbox"/> 立位 standing <input type="checkbox"/> 臥位 supine
ヘモグロビン Hemoglobin①	採取日 Date of specimen collection: 201 年 月 日 採取時間 Time of specimen collection: _____ : _____				
ヘモグロビン Hemoglobin②	採取日 Date of specimen collection: 201 年 月 日 採取時間 Time of specimen collection: _____ : _____				
治験薬服用量 (経口) Study Drug Exposure, Individual Dose (oral)	計画服薬時刻: Planned time point <input type="checkbox"/> Last dose prior to visit 前日の服薬日時: 西暦 20____年____月____日____:____ <input type="checkbox"/> Dose on Visit day 服薬日時: 西暦 20____年____月____日____:____ <input type="checkbox"/> BAY 85-3934 薬剤番号: _____ mg <input type="checkbox"/> Epoetin beta Japan 薬剤番号: _____ IU				
透析 Dialysis	透析開始日 Start date of dialysis: 201 年 月 日 透析開始時間 Start time of dialysis: _____ : _____ 透析前体重 Wet Weight: _____ kg 小数点以下第2を四捨五入 透析終了日 End date of dialysis: 201 年 月 日 透析終了時間 End time of dialysis: _____ : _____ 透析後体重 Dry Weight: _____ kg 小数点以下第2を四捨五入 透析液流量 Dialysis flow rate _____ mL/分 (mL/min) 血流量 Blood flow rate _____ mL/分 (mL/min) 前回の訪問から透析設定を変更しましたか? Did dialysis parameter change from previous visit? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO				

表3 検査結果

Subject (被験者) 20002300x
 Page (ページ) Hemoglobin - Week 2 Visit 2 (ヘモグロビン-第2週、2回目)
 ◎Date of specimen collection

Tick box if Date of Specimen Collection is same as Visit date (訪問日と同日採血ならば <input type="checkbox"/> を <input checked="" type="checkbox"/>)	<input type="checkbox"/>
If not the same, enter Date of specimen collection (同日でなければ採血日を記入)	04 JUN 2014
Time of specimen collection 24-hour clock (採血時刻)	07 : 30
If specimen collection is not normal? (採血は問題なかったか?)	
Calculated mean Hemoglobin value (ヘモグロビン値)	11.3
How many additional hemoglobin forms are needed? (その他のヘモグロビン型は?)	0

Hemoglobin (ヘモグロビン) Data (データ) 11.2 Unit (単位) g/dl
 Range (正常範囲) 13.5 - 17.5 Range Status (評価) 貧血

表4 軽度認知障害の人のアミロイドPET

認知症ではないが、もの忘れのある軽度認知障害の人で、脳内にアミロイドの蓄積があるかどうかをアミロイドPETにより検査する。もし、アミロイドの蓄積が認められればアルツハイマー病になる可能性があるため、アミロイドの合成阻害薬が偽薬を投与して、アルツハイマー病になるかどうかを調べる。

Visit (来院) : SCREENING_PET (被験者スクリーニング) / Branch : r1
 Participant (被験者さん) : 0000x Initials:
 Exam Date (検査日) : 20-MAY-2015 (2015年5月20日)
 Amyloid Plaque Burden Assessment (アミロイド蓄積の有無)
 ◎SECTION 1 : AMYLOID PLAQUE BURDEN (アミロイド蓄積)

1. Is the Screening PET exam A-beta+ (positive)? (Aβ蓄積は陽性?)
✓ Yes No Not Assessable
1 a. If Not Assessable, provide Not Assessable reason : (陰性ならばその理由)
1 b. If Yes, specify location(s) that most influenced decision (check all that apply) : (陽性ならばその部位)
✓ Frontal Lobes (axial and sagittal views) : 前頭葉 (水平断、矢状断)
✓ Posterior cingulate and precuneus (sagittal and coronal views) : 後部帯状回、楔前部 (矢状断、前額断)
✓ Temporal lobes - lateral regions (axial views - coronal views as supportive) : 側頭葉外側面 (水平断-前額断は補助)
✓ Parietal Lobes - lateral regions (coronal views - axial views as supportive) : 頭頂葉外側面 (前額断-水平断は補助)
✓ Striatum (axial views - sagittal views as supportive) : 被殻 (水平断-矢状断は補助)

◎SECTION 2: COMMENTS (コメント)
 ◎SECTION 3: FORM COMPLETION (評価の完結)
 Form Completed : Yes (諾)
 Last Updated: Jerome Barakos - 22-MAY-2015 (最終診断: ジェローム・バラコス、2015年5月22日)

表5 洛和会京都新薬開発支援センター CRCの有資格者数
(2015年9月31日 現在)

	認定資格名	人数
1	日本臨床薬理学会認定CRC	5
2	SoCRA認定CCRP*	2
3	日本SMO協会認定CRC	1
4	日本臨床試験学会認定GCPパスポート	2

*SoCRA : The Society of Clinical Research Associates, Inc
 CCRP : Certified Clinical Research Professional
 GCP : Good Clinical Practice (P41参照)

資格は学会や講習会などへの出席により更新する必要があるのは医師の場合と同じである。

②治験施設支援機関 (site management organization ; SMO)

米国では看護師が治験の同意取得やデータの整理をしていた。それらの業務がSMOに発展した。わが国では1990年からSMOの業務が始まり、1997年以降SMOの数が増えてきた。治験に関わる様々の実務を行い、地域の治験ネットワーク構築に関係する場合もある。

日本SMO協会は全国で40社足らずのSMOの会社よりなり、CRCの研修を行い、2005年より毎年日本SMO協会認定CRC (表5) の試験を行っている。合格するのはそれほど容易ではないので、SMO協会やSMO各社で研修会を行い、切磋琢磨して合格するように努力している。

CRCが不在の病院や医院あるいはCRCの少ない病院ではSMOから派遣されたCRCが活躍している。洛和会京都新薬治験センターでも、日本SMO協会加盟のイーピーメントという会社から2名のCRCに来てもらって、腎臓内科や呼吸器

内科などの治験業務を担当して頂いている。

③治験事務職員

治験には膨大な事務手続きが必要となる。治験を引き受けた場合、治験を実施している製薬会社と洛和会に所属する病院との契約が取り交わされる。その契約に従って、金銭の動きがあるが、それについては後に述べる。

さらに、被験者が治験に同意して、治験に参加した場合、来院する度に1回7,000円～10,000円程度の負担軽減費が支給される。さらに、副作用などの重大な健康被害が生じた場合には補償金が支払われる。これら経済面での事務手続きはCRCではなく、事務職員が当たることになる。

次に、治験審査委員会（IRB）の開催に当たって、多くの事務手続きが必要になる。新しく治験されようとする薬物などに関する情報を予めIRBの審査委員に配り、討議を円滑、活発に運営するための事務処理を行う。音羽病院のみならず、院外の委員にも審査資料を前もって配布して、検討してもらう習慣になっている。

治験薬の作用機序が複雑になり、治験のグローバル化により、取り揃える書類は種類・量ともに増大している。これは治験を公正に、スムーズに行う上では欠かすことのできないステップである。

治験に携わる事務職員に対する資格もある。治験事務の経験や研修を積み、日本臨床試験学会が行っているGCPパスポート（表5）の試験を受けることができる。合格すれば、一定の期間に所定の研修により単位をとれば、資格を更新することができる。

④治験組織や各個の治験のプロモーター

おそらく、当センターを動かしてゆく上で最も重要な人物と思える。この役を京都新薬開発支援センターの寺田博部長にお願いしている。多職種の、出身も様々の職員を束ねて、治験という難業に立ち向かうのはみなみの力量ではできない相談である。

それを数年間にわたって続けて頂けたことには頭が下がる思いである。いつもニコニコしておられ、センターの職員の愚痴や憤りを上手くコントロールされておられる能力は並大抵のものではない。

現在のわが国の治験センターの問題点、その改善策など

についても他の施設の方々と討論され、その結果を月1回あるセンター内でのミーティングや毎朝の朝礼の際に教えて下さることによって新たな治験の方向性やセンターのあり方を模索している。

⑤医 師

治験を行う際、どうしても医学的な問題に出くわすことがある。そのような場合に医師を必要とする。有害事象が起こった場合、その評価、それに対する対応などを助言する。また、治験によるメリットと危険性を考慮して、治験を開始すべきか否かについて十分な検討をすることも大切である。今後の医療の動向を見定めた上で、その治験の占める位置づけをすることが肝腎である。そのためには、世界的な治験の方向性や問題点をしっかり把握することが必要になる。

【有害事象が起こったら】

①有害事象とは

被験者さんが治験薬と関係があるかないかに関わらず、健康上不利益なことが起こったら、それを有害事象という。それが副作用であるのか、偶然遭遇したイベントであるのか、判別し難いことも多い。

たとば、脳梗塞を起こした既往のあるKさんという大工さんに、抗血小板薬の治験をした時のことである。ある日、新築している家で屋根に上って仕事をしている途中、屋根から落ちてKさんは急死された。

この治験は二重盲検試験であったため、Kさんに実薬が投与されていたのか、偽薬（プラセボ）が処方されていたのかは判らない。また、屋根から落下したのが、うっかり足を踏み外したのか、脳出血を起こしたことがきっかけになって転落したのかはその場では判らない。

一応、有害事象として処理することになった。問題はその有害事象と治験薬との関連性が問題であり、それについては慎重に検討、審議されることとなる。すなわち、Kさんの転落が脳出血であるとすれば、抗血小板薬の副作用として起こった可能性が高い。

偶然の出来事の場合、「関連性はないらしい」と判定する。グローバルの治験ではこのような有害事象が数多く報告され、各治験担当医療機関の責任医師やIRBで世界中から集

積まれたデータに基づいて、この治験を継続すべきか中止すべきかについて検討する。

最近では他の疾患に使用中の薬物を違った疾患を対象に、効果が検討されることが少なくない。また、日本以外の国で使用されていて、わが国では未承認である薬物もある。そのような例ではその薬物を使用している患者さんが多いため、有害事象も膨大なものになる。

それらのデータを検討して、治験を安全に継続することは並々ならぬ努力を必要とする。しかし、安全に薬物を使用するためには欠かせないプロセスなので、疎かにするわけには行かない。

②有害事象の実際例とその報告

有害事象というのも種々雑多で、アルツハイマー病で徘徊がひどくなったというような病気の進行と思われるようなものも含む。逆に、死亡というのも稀ではない。その原因は不明と記載されており、治験継続の可否を判断する上で困ることが多い。

アメリカや多くの先進国ではアルツハイマー病の人が誤嚥性肺炎で亡くなっても死因を肺炎としないで原因疾患のアルツハイマー病とする傾向にある^{8) 9)}。その結果、直接死因が不明であり、アルツハイマー病治療薬の副作用が検出し難くなることもあると思われる。

実際に有害事象がどのように報告されているかについて述べてみたい。例えば、末梢動脈疾患患者さんを対象として心血管死、心筋梗塞および虚血性脳卒中発現リスクに対するチカグレロルの効果をクロピドグレルと比較する無作為化、二重盲検並行群間多施設共同第Ⅲ相試験（表1）における有害事象例を紹介する。

発現国は日本で、77歳男性例である。脂質異常症、大動脈両側大腿動脈バイパスの既往歴がある。2013年9月20日より治験薬の投与が始められたが、その頃撮影された腹部CTでは異常所見は認められなかった。2015年5月18日CTスキャンを実施し、膵臓に腫瘍が認められた。患者さんは無症状であったが、消化器内科医は精査が必要と判断した。

7月3日検査のため入院し、超音波内視鏡検査にて膵嚢胞、混合型の膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）と診断された。8月18日遠位膵切除術をし、切除した組織には悪性所見がないことを確認した。そのため、治験薬の投与は継続した。

治験担当医師は治験実施前の2013年5月17日に行ったCTスキャン上ではこの腫瘍は認めなかったため、治験薬との関連性を否定できないとして、事象は「治験薬と関連あり」と判断した。

これは洛和会系の病院の症例ではないが、本院のIRBに提出された有害事象である。このような有害事象があっても、チカグレロルの治験を継続すべきかどうか審査され、治験の継続が承認された。他の治験も同様にして、詳細に検討されている。

【医療機器についての治験】

①機器を対象とした治験

治験は薬を対象としたものばかりではない。機器を対象に有効性や安全性を検討する試験もある。一般に薬品の種類は1万7千種であるが、機器は30万種に及ぶ。しかし、機器は改良品や後発品が多いため、実際に治験が必要とされることは稀である。

機器にはハサミ、メス、ピンセットのように人体への危険が極めて低いものから、ペースメーカー、人工心臓弁、ステントグラフトなど生命の危険に直結するものまで、危険性の程度が様々である。それによって承認のされ方が異なってくる。

新しい医療機器の場合は治験を必要とするが、医療機器を改良する場合は一部の機器でのみ治験が必要になる。一方、後発医療機器の場合は治験の必要はなく、申請して承認を受ければよい。

2013年における、わが国の医薬品の治験の届け出数は601件であるのに対して、医療機器の治験の届け出数は45件と少ない。しかし、医療機器の治験はこのところ増える傾向にある。

機器の治験の場合、被験者さんの数が少なく、機器の価格が高いため、治験の際にデザインの制約がある。そのため、少ないデータで有効性や安全性を評価する必要がある。

機器の治験の場合、手技が影響し、機器管理（メンテナンス、再利用）が伴い、搬入・設置・保守・点検など施設側の制約・制限が生じる。そのため、医療機関側の教育などの準備と協力が必要となる。

体内に埋め込む場合があり、盲検性試験が難しいこともあり、不具合やそれによる健康被害が起こる恐れもある。

そのため、インフォームド・コンセント、治験中止時の被験者さんへの対応、補償体制など被験者さんに対して十分な配慮をする必要がある。

以上述べたように、機器の治験は薬品の治験と異なるところが多く、数は少ないが、いろいろ手続きが難しい。当センターでもグラム陰性肺炎に対するアミカシンの吸入装置の治験（BAY41-6551）を行っている（表1）。その治験について、次に紹介する。

②機器を対象とした治験の一例

通常、グラム陰性肺炎の人にはアミカシンを点滴に加えて投与されている。しかし、重症肺炎の場合、直接アミカシンを肺に吸入させるという治療法も考えられる。そこで、ICUで挿管して集中治療中の人にアミカシンをレスピレーターから吸引させるための装置の有効性や安全性が治験により検討する計画が立てられた。

2013年、当院の治験審査委員会（IRB）でこの治験（BAY41-6551）について様々な角度から議論された。ICUという多忙を極める場所で、挿管という重篤な状況の中、複雑な機器を装着することの問題点が指摘された。そのため、数カ月にわたって、慎重に検討が加えられた。

最終的にIRBで承認され、2013年8月より本機器の治験が始まった。しかし、なかなか本治験に適合した症例がなく、重症肺炎患者さんで延命治療を望まない人が多かった。また、非侵襲的陽圧換気（NPPV）装着により回復し、気管内挿管に到らなかった例がほとんどであった。さらに、多剤耐性菌リスク因子を2個以上持つという本治験の条件に合致した症例もなかった。

他の施設でも適切な症例が少なく、プロトコールが改訂され、治験終了までのリミットが延長された。候補になる患者さんがなかなかいないため、本治験を担当しているCRCは治験の継続について、依頼者側の臨床開発モニター（CRA：Clinical Research Associate）と相談する予定をしていた。

その前日、2015年8月某日の朝、CRCがICUの患者さんをチェックしたが、条件に合致する人はいなかった。ところが、その日の午後になって、一般病棟からICUに転棟された患者さんが治験の条件に合うのではないかと治験責任医師からの連絡があった。

連絡があったのが17時30分だったが、それから治験同意

の説明をした。透析中の重症腎不全患者さんだったが、家族が意欲的であったため、同意が得られた。さらに、本治験に関わった看護部、CE部、臨床検査部の方々にもよく協力してもらって、治験が始められた。

アミカシンの吸入は計画どおりにはなかなか進まなかったが、60分過ぎより順調に進行し、90分で終了した。被験者さんの家族も満足されて、よかったと話しておられた。これら一連の洛和会音羽病院での経験は依頼者が発行しているINHALE2 Japan News Paper 第4号（2015年9月25日発行）に詳細に掲載されている。

【当センターによって行った治験により市販に到った薬】

①洛和会ヘルスケアシステムで治験され市販された薬

当センターで行った新薬などの治験によって医学的な有効性がプラセボ（偽薬）と比較して統計学的に認められ、副作用などの有害事象が許容範囲のものと判断されると治験に関わったものも喜ばしい。そのような薬物が厚生労働省で認可されたものを表6に示す。

表6に掲載した薬物は治験をした薬物のごく一部であり、臨床試験に入る前の前臨床試験で効果があると考えられた薬物が、大規模な治験により有効性が認められなかったことも多い。

また、多数例に使用することによって、思いがけない副作用などが現れ、治験が中止されることも珍しくない。逆に、このような副作用を発見するために治験という面倒な仕事をしているといってもよかろう。実際の医療の中で副作用が多数現れることを予防することが治験の一つの目的といってもよい。

若い方々にはなじみがないが、スモン病（subacute myelo-optico neuropathy；SMON）という病気が存在した。第二次世界大戦で日本軍は南太平洋などで戦ったが、下痢など消化器疾患に罹患する兵士が多かった。

そこで、下痢などを止めるために、治験などを全く行わずにキノフォルムというキノリン誘導体を使用された。その後、キノフォルムの副作用として、下肢のしびれ、脱力、歩行困難、視力障害などが現れた。多数の人がそれらの症状で苦しんでいたが、キノフォルムの発売中止以後、新たな副作用の発現は全く見られなくなった。

治験の仕事の中で、SMONのような薬害をなくして、安

全に治療できるような状況を作ることが非常に大切である。したがって、治験薬がすべて市販されなくても、副作用を把握するためにも治験を行う意義は大きいと言える。

②認可された治験薬を使用してみる

同じ治験を何回か繰り返すと、その治験薬の効果が判って来る。多くの場合二重盲検試験であるが、投与したものが実薬か偽薬かが薄々感じられるようになる。また、副作用も何となく見えてくるような気がする。

そのような経過を経て承認された新薬は長年つきあった気心のしれた友のような感じがして、市販後もついつい使用してしまう。製薬会社の宣伝に乗ったわけではないが、良く知っている薬物は臨床でも使いやすいものだ。そのような治験をした後、市販された薬物の例を紹介したい。

i) クロピドグレル

抗血小板薬として脳梗塞などに使用されている薬物である。10年以上前に洛和会音羽病院で治験した(表6)。その後、SR25990Cとして狭心症や心筋梗塞についても治験をし、厚生労働省により承認されている(表6)。

クロピドグレルは血小板のP2Y₁₂受容体に作用し、血小板の凝集を抑制して、脳梗塞や心筋梗塞を再発しないように作用する。したがって、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールなどの抗血小板薬とは作用機序が異なり、副作用も違っている。

一過性脳虚血発作があるため、アスピリンを処方していたにもかかわらず、脳梗塞を起こしたような症例にはクロピドグレルを使用することがある。クロピドグレルの副作用はアスピリンやチクロピジンより軽度で頻度が低いように思われる。

ii) シロスタゾール

シロスタゾールの治験には洛和会に来る前、広島大学にいた頃参加し、その後2006年に承認された。洛和会音羽病院では脳出血の副作用などについての第Ⅳ相の臨床試験に参加した。シロスタゾールの効果をアスピリンの効果とも比較する試験も行った(表6)。

その結果、シロスタゾールは脳出血の副作用は少なく、脳の小動脈の梗塞を抑える効果に優れていることが判ってきた。そのため、脳のラクナ梗塞を起こした人に投与するよう努めている。

表6 洛和会で治験をして市販された薬物

一般名	治験名	フェーズ	期間	病名	診療科	契約数	実施数
クロピドグレル		Ⅲ	2002/4~2003/6	脳梗塞	神経内科	8	8
ガランタミン		Ⅱ	2002/9~2003/10	アルツハイマー病	神経内科	6	6
シロスタゾール		Ⅳ	2003/12~2009/12	脳梗塞	神経内科	16	16
ドネペジル10mg	E-2020	Ⅱ/Ⅲ	2004/5~2006/10	重症アルツハイマー病	神経内科	6	6
リボゾーバー改良型	AS-15,AS-25	Ⅱ	2005/8~2007/3	閉塞性動脈硬化症	腎臓内科	6	6
メマンチン	SUN Y7017	Ⅲ	2003/12~2009/12	アルツハイマー病	神経内科	16	16
レバグリニド	SMP-508	Ⅱ	2005/10~2007/3	2型糖尿病	糖尿病内分泌内科	4	4
モンテルカルスト	MK-476E	Ⅲ	2005/12~2006/12	気管支喘息	呼吸器科	8	4
リマプロスト	OP-1206・α-CD	Ⅱ	2006/12~2007/8	圧迫性頸椎症	整形外科	6	6
メコバラミン	E0302	Ⅳ	2006/12~2008/11	糖尿病性神経症	神経内科	4	3
リバステグミン	ENA713/ONO2840	Ⅱ	2007/1~2010/6	アルツハイマー病	神経内科	6	5
レボフロキサシン	DR-3355inj	Ⅲ	2007/10~2009/3	市中肺炎	呼吸器科	6	3
ロチゴチン	SPM 962 (PD)	Ⅱ/Ⅲ	2007/12~2009/3	パーキンソン病	神経内科	4	4
ランジオロール	ONO-1101	Ⅱ	2008/1~2009/3	虚血性心疾患	心臓内科	9	5
ナルフラフィン	TRK-820	Ⅱ	2008/3~2009/9	肝疾患/掻痒症	消化器内科	4	1
ロチゴチン	SPM 962 (RLS)	Ⅱ	2008/3~2009/2	下肢制止不能症候群	神経内科	4	3
ロタウイルスワクチン	V260	Ⅲ	2008/8~2010/11	ロタウイルス胃腸炎	小児科	20	12
クロピドグレル	SR25990C	Ⅲ	2009/1~2010/9	狭心症/心筋梗塞	心臓内科	10	10
チオトロピウム吸入液	Ba 679 BR	Ⅲ	2010/11~2012/10	持続型喘息	呼吸器外科	4	1
プラスグレル	CS-747S (ACS)	Ⅲ	2010/11~2013/6	虚血性心疾患	心臓内科	10	7

iii) メマンチン

メマンチンとの出会いは1997年大阪でMerz社がメマンチンをアルツハイマー病の治療薬として開発する目的で国際シンポジウムを開催した時であった。その時、私はグルタミン酸とアセチルコリンの関連性について講演した。

その後、サントリー株式会社がMerz社の仕事をわが国で展開することになった。そのような経緯から、私はアルツハイマー病についてのレクチャーをサントリー株式会社に依頼され、2005年に講義をした。

間もなく治験が始まり、有効性を示す結果が得られ、副作用も軽微であった。しかし、厚生労働省での認可がなかなか下りず、2009年「認知症の人と家族の会」より厚生労働省に患者さん・家族側から強い要望のあることを訴えた。

2011年に承認され、市販されるようになった。若年期アルツハイマー病中等症のAさんは2010年秋より、徘徊や多動が強くなり、介護中の夫は困り果てていた。そこで、抑肝散を投与したが、徘徊や多動には効果がなかった。仕方なく、抗精神病薬のクエチアピンを少量服用してもらった。

その結果、Aさんは大人しくなり、徘徊や多動は見られなくなった。しかし、パーキンソン病様の症状が現れ、発語は少なくなり、歩行が困難になった。経口摂取が困難になり、顔の表情もなくなって、別人ようになった。

介護者である夫はAさんが大人しくなったことは有難いが、食事や会話ができるようにしてほしいと願い出た。2011年6月にメマンチンが使用できるようになったので、クエチアピンを漸減し、メマンチンを漸増した。その結果、パーキンソン病様の症状はなくなり、徘徊や多動も見られなくなった。

2011年から2015年まで、薬物の変更はその都度行っているが、徘徊や多動は全く見られず、歩行や摂食は維持できている。しかし、認知機能は徐々に低下し、しっかりした会話はできなくなっている。けれども、夫婦ともども、平穏な日々を今でも過ごすことができている。

iv) リバスタグミン

リバスタグミンと私の付き合いも長い。1982年、私は強いコリンエステラーゼ阻害作用を持つリバスタグミンという物質を使用して、アルツハイマー病脳への効果を研究していた。そのため、スイスのバーゼルにあるサンド（現：

ノバルティス）本社での会議に招かれた。

その後、人での治験が始まり、1991年わが国でもリバスタグミンの経口薬の治験が始まった。しかし、リバスタグミン経口薬は消化管の副作用が強く、消化器症状が出やすいわが国では第Ⅱ相試験で中止になった。

2007年より、リバスタグミンの貼り薬（貼付薬）の治験が始まった。当時、いくつかのアルツハイマー病治療薬の治験が並行して行われていたため、治験を促進する目的で、私は梅田のあるホールで市民に呼び掛けた。それが効を奏したのか、治験が順調に進み、二重盲検開封の結果、有効性が認められ、消化管の副作用も僅かであった。

Bさんは消化器疾患を合併したアルツハイマー病の人であった。そのため、ドネペジルやガランタミンを投与すると悪心や嘔吐を起こした。そこで、リバスタグミンの貼付薬を使用してもらったところ、調子よく平穏に家庭生活を続けている。

v) ロチゴチン

ロチゴチンは非麦角系アルカロイドで、ドーパミン受容体に結合して、抗パーキンソン病薬剤としての働きを示す。貼り薬（貼付薬）としての治験（表6）に洛和会音羽病院も参加した。ドーパミン類縁体の貼付薬であるため、皮膚末梢血管の拡張による発赤は見られたが、他の副作用は軽微であった。

貼付薬であるため、薬物の放出持続時間が長く、血中濃度を他の薬物より一定に保つことが可能であった。そのため、パーキンソン病の患者さんの薬物の体内における濃度が急速に低下して、off現象の認められるような場合にはロチゴチン貼付薬が使いやすい。

Cさんは20年近くパーキンソン病の治療を受け、ドーパミン類縁体などを投与されていた。しかし、on-off現象が顕著であり、薬効がなくなると、ほとんど寝たきり状態になった。

そのCさんにL-DOPAの分割投与とロチゴチンの貼付を試みた。抗パーキンソン病薬の効果が見られなくなる時間はほとんどなくなった。しかし、皮膚の発赤が認められたので、ヒルドイド軟膏で対処した。

vi) 治験した薬を市販後に投与すること

自分で治験してみて、市販された薬は何となくわが子を

育てているような気がする。男であるから判らないが、腹を痛めた子供を見守る母親のような感じではなかろうか。治験をしてよかったという気持ちになる。

さらに、治験をしている間に被験者さんといろいろお話をすることによって得られる薬への印象は貴重な体験になる。また、有害事象などから与えられる情報は実臨床の上でも役に立つ。

さらに、二重盲検のキーオープンの際に公表されるデータは自分の手で得られたという肌身に感じられるものである。これらの情報はたいい論文として発表されるが、雑誌などから読み取れるものとは違った情感で、自分が参加した治験結果からは特別な親しみが感じられる。そのような私の経験からしても、是非若い医師にもこれから治験に参加して頂くことをお勧めしたい。

【治験の経済学】

①治験にはお金が関係する

薬品や医療機器が治験により有効性や安全性が認められれば、市場に出されて経済的効果を生む。その利益を得るために治験をするというのが、治験の一つの経済的側面である。

最近、ジェネリック薬品が使用される機会が多くなり、新薬を作っている製薬会社の経営は厳しくなっている。TPPの交渉がまとまり、臨床試験データの保護期間が8年になった。ジェネリックがその後から使用されるということになりそうだ。そうすると、8年の間に治験の費用を回収しなくてはいけないことになる。

そのような状況下では、治験にかかる経費が益々減って来ることになることが予想される。ことは治験だけに限らず、製薬会社から出されているカレンダーやボールペンに到るまで影響を与えようである。

これからの医薬品や医療機器の精度と安全性を保证するためには治験を経済面から支える方策を考える必要があると思える。一つの方法として、政府-厚生労働省による支援が必要ではないだろうか。科学立国を目指すわが国としては、大学・研究機関をも巻き込んでリードして行くことが望まれる。

②洛和会ヘルスケアシステムにおける治験の経済的側面

平成27年度洛和会京都新薬開発支援センターの収入見込

みは年間1億5千万円であり、月平均1,250万円の収入を挙げたことをノルマとして課されている。4月～9月までの収益は4,525万円で100.7%の達成率である。後半もこの調子で稼働して行く予定である。

その収益は大部分、洛和会ヘルスケアシステムに入るが、一部は治験を実施した医師に還元されている。それによって、医師の治験へのインセンティブを掻き立てようというわけである。

しかし、治験を実際に動かしているCRCや種々の面でサポートしてくれている看護師には還元されていない。また、治験に参加した患者さんやその家族には通院の負担軽減のために、1回来院するごとに7千円～1万円が支払われている。

治験は効果があり、安全な医薬品や医療機器を世に出すことを目的にするが、同時に、治験を実施するための動機づけや経済的裏付けも現実的には大切な要素となる。それらに配慮しながら、治験を進めて行く必要がある。

【おわりに】

以前に比べて、多くの病気が治るようになってきたが、それでも病気によって苦しむ人は多い。それらの苦しみを取り除くために、新しい治療を進めて行くことが望まれる。そのためには、治験をさらに発展させる必要がある。

13年前と比べて、治験の質は大きく進歩した。それらを具体的にまとめると次のようになる。

①国際化

13年前まではほとんど総ての治験が国内に限られた治験であり、私が経験した国際的な治験はペリンドプリルによる脳梗塞再発予防の試験²⁾のみであった。ところが、現在進行中の治験の79%は国際的な治験である。

②治験の対象になる薬品や医療機器の複雑化と質の向上

以前と比較して、治験される医薬品や機器の精度は高くなり、複雑なものとなってきた。したがって、治験を実施する医師や被験者さんに説明することが大変であり、より丁寧に、判りやすくする必要がある。

③治験審査委員会（IRB）の質の向上

IRBで検討される治験の問題点が薬品の分子構造上の

問題、被験者さんの利害に関する問題、治験実施のための協力体制の問題、被験者さんの倫理的問題、治験の評価者の問題など多岐にわたり検討されるようになった。

④CRCの力量の向上

失礼だけれども、13年前は素人集団が治験のお世話をしていたといっても過言ではない。しかし、現在働いているCRCは治験のプロといってもよい人達である。資格を持っている人数も増え、洛和会ヘルスケアシステムで治験を動かす上でなくてはならない存在である。

⑤有害事象の取り扱いが重要視されるようになった

新GCPが施行されるまでは有害事象は軽く取り扱われていた。しかし、有害事象が治験薬などとの関連性がある、なしに関わらず取り上げられて、有害事象の経過を追うことが義務付けられた。薬害を防ごうという目的からである。

⑥機器の治験が増えている

これまで治験はほとんど薬品が対象であった。しかし、医療機器に対する治験も増えてきている。ただ、費用がかかるため、多くは大学病院などの大きな医療施設で行われている。

⑦13年の経験が臨床の場で活かされている

これまで治験によって世に出した薬品や医療機器を使って、よりよい治療を患者さんに提供することが可能になった。

⑧治験も収益を挙げている

治験の第一の目的は有効で安全な医療を導入することであるが、単なる奉仕ではない。洛和会京都新薬開発支援センターは平成27年度の収益は1億5千万円を目標として、順調に推移している。

⑨治験には病院構成員全員の協力が必要である

当然ながら、治験は当センターのメンバーだけでは動かない。病院各診療科の医師、コメディカル・スタッフ、事務の方々、被験者さんやその家族の協力があって初めて可能になる。これからも、皆さまのご支援を切に願っている次第である。

【参考文献】

- 1) 中村重信、大屋 莊、前川良子：新しい治験に向けての取り組み. 洛和会病院医学雑誌. 14 : 1-4, 2003.
- 2) PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 358 : 1033-1041, 2003
- 3) 中村重信、大屋 莊、坂井久美子、小山和代：治療は治験からはじまる－最近の治験の動向. 洛和会病院医学雑誌. 15 : 1-6, 2004
- 4) 中村重信：洛和会音羽病院に来て5年が経ちました. 洛和会病院医学雑誌. 18 : 11-18, 2007
- 5) 中村重信、寺田 博、戸田千穂、横山美築、本田陽子、中野広美、榛澤直美、亀田有希子、船越真理、中村龍子、五十嵐郁子、高橋祥人、高丸朋余：治験と臨床研究－違った角度より. 洛和会病院医学雑誌. 22 : 1-12, 2011
- 6) 中村重信、寺田 博、山本慎二、戸田千穂、横山美築、本田陽子、中野広美、榛澤直美、亀田有希子、船越真理、岩田衣未、濱田亜希、高橋祥人、谷恵美子：忙しい毎日なのに、なぜ治験をしなければいけないか？－治験体制の広報化－. 洛和会病院医学雑誌. 23 : 22-34, 2012
- 7) 中村重信：私たちは認知症にどう立ち向かっていけばよいのだろうか. 南山堂（東京）. 2013
- 8) US Burden of Disease Collaborators: The state of US health, 1990-2010. Burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA 310 : 591-608, 2013
- 9) 中村重信、寺田博：急性期病院における認知症の人の医療. 洛和会病院医学雑誌. 25 : 7-13, 2014