

特集 わが国の臨床試験・臨床研究 この10年の進歩

医師主導治験について

山本 学 (日本医師会治験促進センター研究事業部)

はじめに

旧薬事法が改正され医師主導治験が実施できるようになってから17年が経過した。これまで筆者が携わってきた医師主導治験は医療現場で必要とされているが企業による開発が進まない希少疾病医薬品等がおもなターゲットであったが、希少疾病医薬品等のほかにアカデミアシーズ等を実用化するための開発手法として医師主導治験は活用されてきた。また、これまでの国によるさまざまな治験活性化等施策やGCP省令・関連通知の改訂・整備の結果、医師主導治験の実施環境が改善され、医師主導治験を実施しようとする医師らを支援するARO (academic research organization) の強化も行われた。近年は、企業資金による医師主導治験も実施されるようになり、医師主導治験の成果をもとに承認取得された医薬品等も数多く報告されている。

本稿では日本医師会が実施してきた医師主導治験の実施を支援する研究の取り組み紹介と医師主導治験の位置づけや成果の実態を公開されている情報からまとめた。

日本医師会が実施した研究

日本医師会は2003年より、厚生労働科学研究補助金による医療技術実用化総合研究事業 (治験推進研究) を実施するために治験促進センターを設立し、わが国の治験環境の整備と医師主導治験の実施支援を行ってきた。2015年からは日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) の委託開発研究の臨床研究・治験推進研究事業 (医師主導治験の実施の支援及び推進に関する研究) (以下「日本医師会の支援研究」という) として医師主導治験の実施支援を継続し2019年度で終了するまでの17年間医師主導治験の支援研究を実施してきた。これまで支援した研究課題は69課題、その課題によって治験計画届を61件 (医薬品は51件、医療機器は10件) 提出した。令和2年7月31日

時点、研究成果¹⁾としては医師主導治験の成果をもとに承認取得された品目が24品目 (医薬品は18品目、医療機器は6品目) である。医師主導治験の成果をもとに承認申請された品目が2品目、研究支援終了後に企業導出し追加の企業治験等の実施あるいは企業治験等の実施準備している品目が5品目、AMEDの委託開発研究および企業支援のもと9品目は研究が継続されている。

以下に医師主導治験を実施する目的である承認取得を達成するために取り組んでいたことを紹介する。なお、治験環境整備等の推進に関する研究の概要・成果等は本稿では省略する。

1 日本医学会分科会からの推薦

公的資金をもとに医師主導による開発の意義がある医薬品、医療機器および再生医療等製品 (以下「医薬品等」という) を国民に速やかに提供するため、研究者の行う医師主導治験を総合的に支援する観点から、日本医学会分科会より、治験候補となる医薬品等の推薦を受け付けた。推薦基準として、①希少疾病医薬品等であり企業による開発がされていないこと、②生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) 等適応疾患の重大性が高いこと、③既存の治療法、予防法もしくは診断がないなど医療上の有用性があること、④治験を実施するにあたり必要とされる非臨床試験等が終了 (見込みを含む) していることの4つを定めた。推薦された品目は「治験候補薬・機器等リスト」として公開した。当初は推薦品目を蓄積し公開していたが、2011年度からは、年度ごとの公開に変更した。推薦品目総数は185品目で年度ごとの推薦品目数は図1に示す。

2 研究課題の区分・審査

公募する研究課題の区分としては、①治験の計画に関する研究 [必要に応じてPMDA (医薬品医療機器総合機

構：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 相談を受けながら医師主導治験の実施するために必要な資料を作成する研究（以下「A 研究」という）、②治験の調整・管理に関する研究〔医師主導治験の実施に必要な資料が作成済、PMDA 相談を実施済、かつ、承認申請する企業が決定しているもので、治験調整医師として治験の実施、総括報告書の作成にかかわる調整および管理ならびにその他必要な事項を実施する研究（以下「B 研究」という）〕および③治験の実施に関する研究〔B 研究の治験調整医師のもと「自ら治験を実施する者」として自施設において GCP (Good Clinical Practice) に準拠して治験実施の一連の行為を行う研究（以下「C 研究」という）〕の 3 つを設定し、治験候補薬・機器等リストにある品目に関する医師主導治験の計画・立案・実施しようとする研究者より A 研究または B 研究の研究課題申請を受け付けた。なお、速やかに研究開始できるように研究課題申請の受付回数を 2007 年度までは年 4 回、それ以降は年 3 回とした。

申請された研究課題は外部委員により構成される委員会にて評価を行った。2010 年度までは技術評価委員会と総合評価委員会の 2 委員会で評価を行っていたが、2011 年

度からは 2 つの委員会を発展的統合した治験推進評価委員会にて評価を行った。評価にあたっては、日本医師会の支援研究の趣旨との整合性、対象疾患の希少性、研究計画の妥当性、実施体制および実施可能性等について事前評価を行い高評価の研究課題についてヒアリングを実施し、最終決定を行った。

研究採択した B 研究において症例登録等を行う C 研究に関しては、B 研究の研究代表者らと候補患者数、治験実施体制、医師主導治験の実績等の公募要件を協議・決定し、日本医師会が管理運営している大規模治験ネットワーク登録医療機関を対象に公募を行い、公募結果を B 研究の研究代表者らと協議して適切な研究者・研究機関を選定し、C 研究の研究課題として申請を受け付け、研究採択を行った。

日本医師会の支援研究で採択した研究課題の結果を図 2 に示す。総採択課題数は 69 課題、このうち A 研究のみで終了したのが 18 課題、B 研究にステップアップしたのが 51 課題であった。A 研究のみで終了した主な理由としては、AMED 等の研究費を獲得したため、PMDA 相談の結果研究実施期間内に治験計画書の固定ができなかったため、承認申請にむけた治験薬等提供者の協力が得られなかったため、企業による開発が行われることになったためなどであった。

B 研究の総採択課題数は 51 課題、このうち 9 課題に関しては、あらかじめ研究者側において A 研究に相当する事項を実施済みのため B 研究から採択した課題であった。治験を完遂し B 研究を終了したが、承認申請若しくは企業導出できなかった主な理由としては、計画していた有効性を示すことができなかった、対象疾患の治療環境が大幅に変化したため B 研究の試験デザインでの開発を中止することになった、医師主導治験では有効性を示すことができなかったためその後計画していた企業治験は開発を中止することになったなどであった。なお、日本医師会の支援研究終了後に研究を継続するため、AMED の研究費等を獲得するなどして継続している研

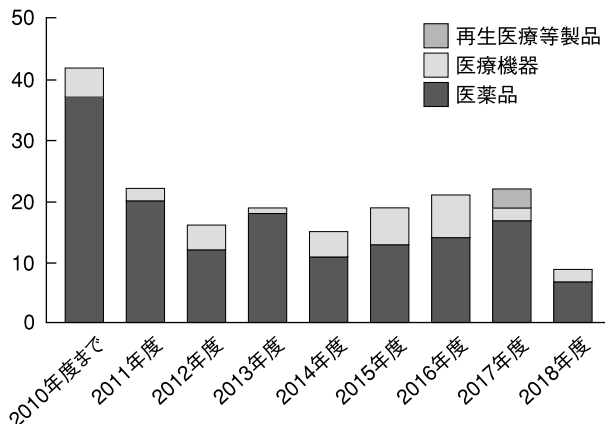


図 1 年度ごとの推薦品目数

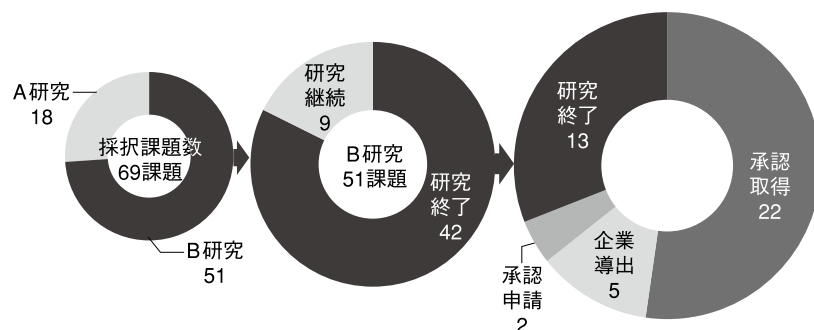


図 2 研究課題の結果

究は9件ある。

研究採択した51のB研究において症例登録等を行うC研究の研究機関はのべ数として508研究機関であった。C研究の研究費の取り扱いについては、2016年1月29日にAMEDから「症例単価表を用いた契約管理方式」導入に関する文書²⁾が発出されたのを受けて、2017年度よりC研究において導入するために医療機関が準備しなければならない受託研究規定および症例単価表等（以下「規定等」という）のひな形を作成した。2016年度中に規定等の準備ができた研究機関とは2017年度より外注契約を締結し導入した。症例単価表方式を導入した研究機関数は、2017年度は35機関、2018年度は31機関（新規導入は3機関）、2019年度は23機関（新規導入はなし）であった。

3 医師主導治験等を実施するための主な支援ツール

1) 標準業務手順書のひな型

2004年より医師主導治験にかかわる標準業務手順書のひな型を公開³⁾している。GCP省令および関連通知等が改正された場合必要な改訂を行い、直近では2019年4月に再生医療等製品の標準業務手順書ひな型の策定と医薬品および医療機器の業務標準手順書ひな型の改訂を行った。これら策定と改訂に関しての詳細については林らの報告⁴⁾を参照されたい。

2) 業務支援ツール

2016年12月にStep 4を迎えたICH-GCP（令和元年7月JGCP改訂）において、臨床研究におけるプロセスに品質確保を組み込む、いわゆるQuality by Design (QbD) やRisk based Monitoringという概念が導入されたこと、2015年4月施行の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針および2017年4月施行の臨床研究法においても臨床研究の品質確保を図ることが求められている。本質的に、モニタリング、監査等の実施によりその臨床研究で求められる品質目標を達成できるものではないため、研究課題の構造化や出口目標とリンクし設計され臨床研究に求められる品質に即した実施計画書の作成が重要である。また、臨床研究におけるモニタリングは研究者自身によって実施されていることが多く、限られた研究資源のもと研究者自らが信頼性を確保できる臨床研究の品質管理体制の整備、特に適切な品質基準に合致するためのモニタリングの実施が必要である。

スタディマネジャー（医師主導治験において、治験調整医師および自ら治験を実施する者が行う業務に協力するとともに、治験を円滑に推進するために、計画的かつ効率的に運営管理する者）が医師主導治験の一連のプロセスを経験するためには、数年を要することに加え、対

象疾患の希少性や、評価対象の治験物の多様性により、経験を一般化しにくいことが課題である。

これら課題等の解決に資する有益な支援ツールを臨床研究・治験の携わっている有識者らと共同して作成し「治験・臨床研究の実施に役立つお助けツール」⁵⁾として公開している。

医師主導治験の実態

医師主導治験の制度導入時には、採算性などの問題から企業内の開発優先度が低く国内未承認や適応外使用されている希少疾病医薬品等が主な医師主導治験の対象になっていて、日本医師会の支援研究においても同様に希少疾病医薬品等の医師主導治験を対象に支援してきた。一方、厚生労働省や文部科学省による治験活性化計画⁶⁾および橋渡し研究支援推進プログラム等の施策を通して、アカデミアが創製したシーズを対象とした医師主導治験も実施されてきた。これらの多くは厚生労働科学研究補助金等の公的な研究費をもとに医師主導治験が実施されていた⁷⁾が、最近、企業資金による医師主導治験⁸⁾が実施されている事例も見受けられる。

そこで臨床研究の登録・公開等を行う臨床試験情報登録サイトの公開情報をもとに、医師主導治験の登録数および研究費提供組織を確認した。

臨床試験情報登録サイトに関しては、国立大学附属病院長会議によるUMIN臨床試験登録システム（以下「UMIN-CTR」という）、一般財団法人日本医薬情報センターによる臨床試験情報（以下「JapicCTI」という）および日本医師会による臨床試験登録システム（以下「JMA-CTR」という）があり、これら3つの登録サイトにある情報を横断的に検索することが可能なポータルサイトを国立保健医療科学院が運営している。UMIN-CTR, JapicCTI, JMA-CTRおよび国立保健医療科学院は、Japan Primary Registries Network (JPRN)を構築して2008年10月に世界保健機関(WHO)が指定する臨床研究データベース（以下「WHO Primary Registry」という）として国際的に認められた⁹⁾。その後、厚生労働省は臨床研究法施行に伴い臨床研究実施計画・研究概要公開システム（以下「jRCT」という）を新設し、2018年12月にWHO Primary Registryとして認められた¹⁰⁾。なお、治験の登録に関しては、2018年3月26日に厚生労働省から「治験の実施状況の登録について」の通知¹¹⁾が発出され、JapicCTIまたはJMA-CTRまたはjRCTに登録することになった。

4つの臨床試験登録サイトにおいて2020年7月10日時点で登録されている臨床試験から、表1の条件で医師主導治験を抽出した。なお、UMIN-CTRに関しては、

「治験」のフリーワード検索を行ったところ約 1651 件抽出されたが、明らかに観察研究であるものが含まれていた。原因としては、選択・除外基準中に「治験責任医師」などが含まれていることが判明したため、フリーワード検索の検索対象項目から選択基準と除外基準を除いて検索し表 1 の条件で抽出した。

抽出条件より、UMIN-CTR は 122 試験、JMA-CTR は 134 試験、JapicCTI は 17 試験、jRCT は 82 試験の 355 試験を抽出した。なお、同一試験が複数の臨床試験登録サイトに登録してある場合が散見されたので、最初に登録公開されたものを抽出した結果である。

表 1 医師主導治験の抽出条件

臨床試験登録サイト	抽出条件
UMIN-CTR	331 件から「医師主導治験であること」と「当該治験計画届出日が記載してある」ものを確認して抽出した。
JMA-CTR	「医師主導治験であること」と「当該治験計画届出日が記載してある」ものを確認して抽出した。
JapicCTI	検索キーワード「医師主導治験」で検索して抽出した。
jRCT	検索項目の「医師主導治験」で検索して抽出した。

この 355 試験の登録内容から、登録数および研究費提供組織について集計した。

1) 年別登録数

年別の医師主導治験の数は図 3 のとおりであった。

「治験の実施状況の登録について」の通知¹¹⁾が発出された後、2018 年は JMA-CTR への登録が増加したもの 2018 年 12 月 4 日より治験の登録が可能になった jRCT への登録数が 2019 年は増加していた。

2) 研究費提供組織

研究費提供組織欄の登録内容で日本医師会の支援研究であるものは「JMA」、日本医療研究開発機構であるものは「AMED」、厚生労働省、文部科学省、科学技術振興機構、医薬基盤・健康・栄養研究所等の国の機関であるものは国、企業であるものは「企業」、医療機関であるものは「アカデミア」、自己資金であるものは「自己」、学会であるものは「学会」、なしと空欄は「無/空」として集計した研究費提供組織別数は図 4 のとおりであった。

さらに、JMA と AMED と国を「公的資金」、企業は「企業資金」、アカデミア、自己、学会は「その他」に取りまとめた研究費提供組織別数は図 5 のとおりであった。

2016 年までは公的資金による医師主導治験が多かったが、2017 年からは少しずつ企業資金によるものが増えてきており直近の 1.5 年間に限っては公的資金と企業資金の数が逆転している。jRCT に登録されている企業資金による医師主導治験 35 試験のうち 19 試験が悪性腫瘍

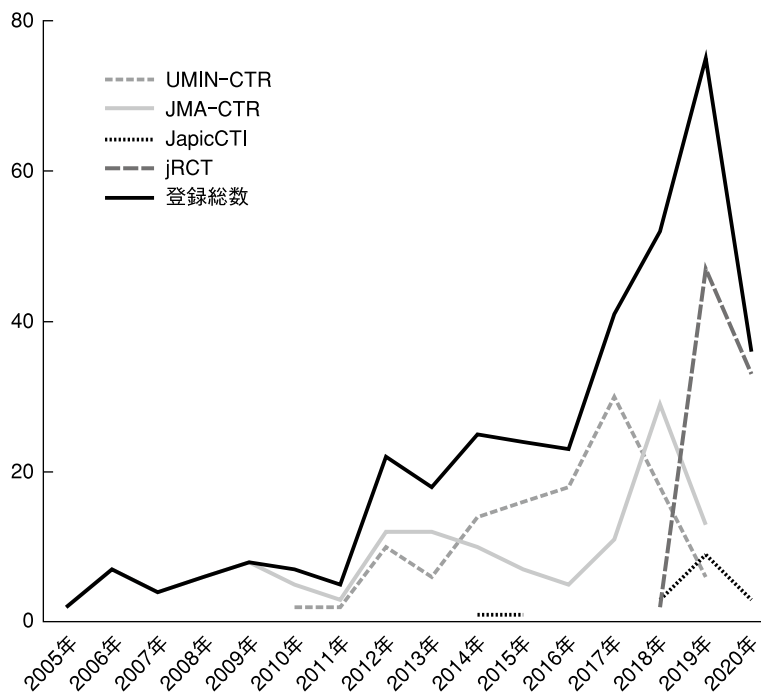


図 3 年別の医師主導治験の登録数

の治験であった。

なお、次項で説明するが医師主導治験の治験計画届出の総数が732件（薬物：595、機械器具等：81、加工細胞等：56）に対して、4つの臨床試験登録サイトから抽出した医師主導治験数が331件（45.2%）であるため今回の結果を一般化することはできない。

医師主導治験の成果

医師主導治験の治験計画届出数に関しては、PMDAの運営評議会¹²⁾資料で公開されており、その情報と日本医師会の支援研究において提出した治験計画届出数は図6のとおりである。

なお、2012年2月に医師主導治験の治験計画届の取扱に関する通知¹³⁾が発出されるまでは、多施設共同治験において届出を行った後に治験責任医師を追加等する場合は、新たな治験計画変更届を届出していたので治験届出数と実施された医師主導治験数に差異があると認識している。

日本医師会の支援研究において医師主導治験の成果をもとに承認取得された品目は24品目ある（表2）。そのうち、「リツキシマブ（遺伝子組換え）（特発性血小板減少性紫斑病）」と「イリノテカン塩酸塩水和物（難治性小児悪性固形腫瘍）」に関しては、医師主導治験の成果のみで承認申請することはできなかったが、医療上の必要性

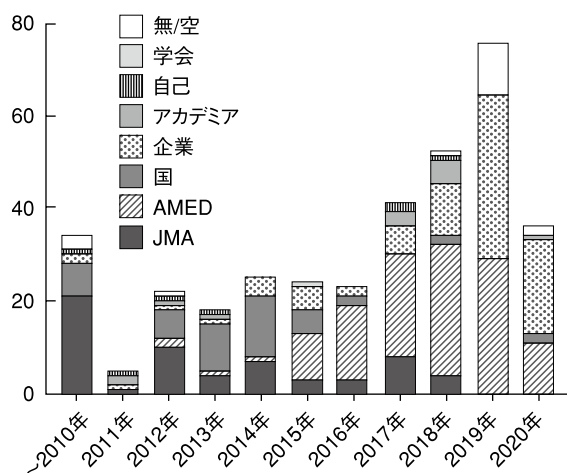


図4 年別の研究費提供組織数（8分類）

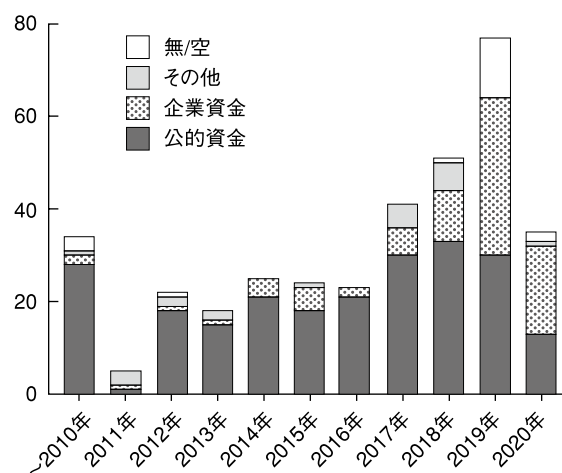


図5 年別の研究費提供組織数（4分類）

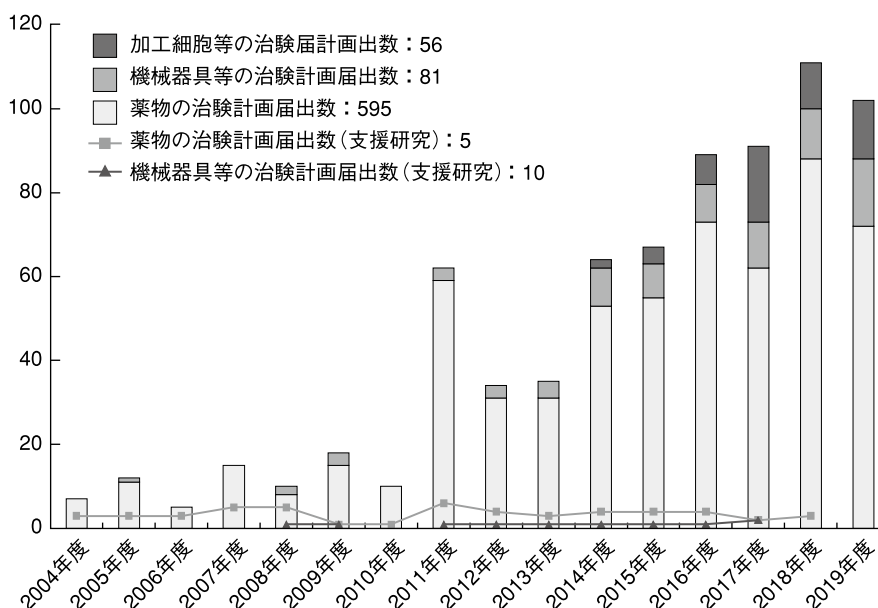


図6 年度別の医師主導治験の治験計画届出数

の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医師主導治験の成果も含めた報告書により公知申請の妥当性が評価され承認取得された。

日本医師会の支援研究によるもの以外の医師主導治験の成果をもとに承認取得された医薬品等の情報に関しては、企業、AMED およびアカデミア等によるプレスリリースや支援実績により公開されている。また、健康・医療戦略推進本部における健康・医療戦略推進専門調査会での資料¹⁴⁾や文部科学省における第10期橋渡し研究戦略作業部会での資料¹⁵⁾等でも公開されている。これらも含め公開されている情報をもとに表3にまとめた。

おわりに

8年ほど前に医師主導治験の相談を受けたとき、はじめて医師主導治験にかかわる企業担当者より「申請に耐えられる試験の品質は確保できるのか」と前向きではない企業もあった。しかし、現在は当時に比べ企業の開発品目等に大きな変化があるのかもしれないが、企業資金による医師主導治験が増加している傾向がみられることや承認を得るためには企業の協力が必須な医師主導治験の件数の増加は、企業として医薬品等の開発スキームのひとつに医師主導治験が位置づけられたのではないかと考える。

表2 医師主導治験の成果をもとに承認取得された品目（日本医師会の支援研究）

治験薬/治験機器	対象疾患	承認日
耳管ピン	耳管開放症	2020年5月29日
シクロスポリン	重症川崎病	2020年2月21日
ブレンツキシマブベトチン	小児の再発・難治性ホジキンリンパ腫および未分化大細胞リンパ腫	2019年12月20日
A型ボツリヌス毒素	痙攣性発声障害	2018年5月25日
液体塞栓システム	硬膜動静脈瘻	2018年4月25日
5-アミノレプリン酸	膀胱癌の光力学診断	2017年9月27日
リュープロレリン酢酸塩	球脊髄性筋萎縮症	2017年8月25日
リツキシマブ（遺伝子組換え）	特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月26日
モノエタノールアミノオレイン酸塩	胃静脈瘤	2017年6月26日
ヒト自家移植組織	先天性巨大色素性母斑	2016年9月29日
小児用補助人工心臓	小児重症心不全	2015年6月18日
リツキシマブ（遺伝子組換え）	小児難治性ネフローゼ症候群	2014年8月29日
イリノテカン塩酸塩水和物	難治性小児悪性固形腫瘍	2013年12月20日
頭蓋内動脈拡張ステント	頭蓋内動脈狭窄症	2013年11月22日
滅菌調整タルク	悪性胸水	2013年9月20日
PDT半導体レーザ	悪性脳腫瘍に対する光線力学療法	2013年9月20日
タラポルフィンナトリウム		2013年9月20日
タクロリムス水和物	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	2013年6月14日
ベプリジル塩酸塩水和物	持続性心房細動	2008年10月16日
フェノバルビタールナトリウム	新生児けいれん	2008年10月16日
アルガトロバン水和物	ヘパリン起因性血小板減少症	2008年7月16日
沈降不活化インフルエンザワクチン（2社）	新型インフルエンザ	2007年10月19日
フェンタニルクエン酸塩	新生児および小児の全身麻酔の補助	2007年8月23日

今後も医療現場や患者が必要としている治療薬の開発をするための医師主導治験はこれまでと変わらず必要な開発手法であり、治験計画届出数や承認実績も増加していくと思われる。これまでも現場の意見をもとに実施しやすい環境整備が行われてきたが、さらに医師主導治験の目的ある承認取得に確実に結びつけられるよう産官学が連携し発展していくことを強く望む。

文 献

- 1) 公益社団法人日本医師会治験促進センター、医師主導治験研究事業の実績。
<http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/results.html>
(アクセス 2020/7/31)
- 2) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構、研究者主導治験又は臨床試験における医療機関経費の管理について (2018 年 3 月 14 日更新)。
<https://www.amed.go.jp/content/000003661.pdf>
(アクセス 2020/7/31)
- 3) 日本医師会治験促進センター、医師主導治験等を実施するために。
<http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/enforcement.html>
(アクセス 2020/7/31)
- 4) 林宏至ほか、医師主導治験における標準業務手順書の適切な作成と効率的な運用に向けた検討、薬理と治療 2019; 47 suppl 2: s134-47.
- 5) 日本医師会治験促進センター、治験・臨床研究の実施に役立つお助けツール。
<http://www.jmacct.med.or.jp/information/notice.html>
(アクセス 2020/7/31)
- 6) 厚生労働省、治験の活性化について。
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/promote.html>
- 7) 小林史明ほか、医師主導治験の推進に向けた取り組み及び体制に関する研究、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2012; 44 (10): 827.
- 8) 免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブで国内初の小児がん対象治験を医師主導で開始。
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2017/0510/index.html

表 3 医師主導治験の成果をもとに承認取得された品目 (日本医師会の支援研究以外)

製品名/一般的名称等	対象疾患	承認日
ビルトラルセン	エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	2020 年 3 月 25 日 ¹⁶⁾
アレンサカプセル	再発または難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫	2020 年 2 月 21 日 ¹⁷⁾
リティンパ耳科用	鼓膜穿孔治療	2019 年 9 月 20 日 ¹⁸⁾
アクテムラ	ステイル病	2019 年 5 月 22 日 ¹⁹⁾
タウリン散	MELAS における脳卒中様発作の抑制	2019 年 1 月 31 日 ²⁰⁾
ヒト (自己) 骨髄由来間葉系幹細胞	脊髄損傷に伴う神経症候および機能障害の改善	2018 年 12 月 28 日 ²¹⁾
自家培養表皮ジェイス	表皮水泡症	2018 年 12 月 28 日 ²²⁾
バージェタ点滴静注	HER2 陽性乳がんに対する術前療法	2018 年 10 月 10 日 ²³⁾
コラーゲン使用人工皮膚	全層皮膚欠損創における肉芽の形成	2018 年 4 月 10 日 ²⁴⁾
ラパリムスゲル	結節性硬化症に伴う皮膚病変	2018 年 3 月 23 日 ²⁵⁾
チタンブリッジ	内転型痙攣性発声障害に対する甲状軟骨形成術 2 型治療	2017 年 12 月 15 日 ²⁶⁾
DARTS 人工手関節	人工手関節	2016 年 10 月 26 日 ²⁷⁾
輪部支持型ハードコンタクトレンズ CS-100	スティーヴンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死症の眼後遺症において既存の眼鏡、コンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者に対する視力補正および自覚症状の緩和	2016 年 2 月 15 日 ²⁸⁾
注射用レザフィリン, PD レーザ	化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発食道がん	2015 年 5 月 26 日 ²⁹⁾
ラパリムス錠	リンパ脈管筋腫症	2014 年 7 月 4 日 ³⁰⁾
アバスチン点滴静注用	卵巣がん	2013 年 11 月 22 日 ³¹⁾
メトレプレチン皮下注用	脂肪萎縮症	2013 年 3 月 25 日 ³²⁾

- (アクセス 2020/7/31)
- 9) 世界保健機関による日本の治験・臨床研究登録機関の認定について,
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>
(アクセス 2020/7/31)
 - 10) JRCT が世界保健機関 (WHO) の Primary Registry として承認,
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02795.html
(アクセス 2020/7/31)
 - 11) 「厚生労働省, 治験の実施状況の登録について」(平成 30 年 3 月 26 日付け薬生薬審発 0326 第 3 号)
 - 12) 医薬品医療機器総合機構, 運営評議会,
<https://www.pmda.go.jp/about-pmda/advisory-council-information/meetings/0001.html>
(アクセス 2020/7/31)
 - 13) 「自ら治験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(平成 24 年 2 月 21 日付け薬食審査発 0221 第 1 号)
 - 14) 健康・医療戦略推進本部, 健康・医療戦略推進専門調査会 (第 23 回), 資料 1-2,
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoyou/tyousakai/dai23/siryoyou1-2.pdf>
(アクセス 2020/7/31)
 - 15) 文部科学省, 第 10 期ライフサイエンス委員会, 第 3 回橋渡し研究戦略作業部会, 資料 1-1,
https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2238_01.pdf
(アクセス 2020/7/31)
 - 16) https://www.amed.go.jp/news/release_20200327.html
(アクセス 2020/7/31)
 - 17) [https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dl.php?f=200221jAlecensa_ALCL_Approval.pdf&src=\[%0\],\[%1\]&rep=2,952](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dl.php?f=200221jAlecensa_ALCL_Approval.pdf&src=[%0],[%1]&rep=2,952)
(アクセス 2020/7/31)
 - 18) https://www.nobelpharma.co.jp/_cms/wp-content/uploads/2020/04/20190920.pdf
(アクセス 2020/7/31)
 - 19) <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2019/5/22/28-53282/>
(アクセス 2020/7/31)
 - 20) https://www.amed.go.jp/news/release_20190219-01.html
(アクセス 2020/7/31)
 - 21) https://www.amed.go.jp/news/release_20181228.html
(アクセス 2020/7/31)
 - 22) <http://www.jpte.co.jp/news/20180322.pdf>
(アクセス 2020/7/31)
 - 23) https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/bridging/cfrp_2020/file/kyo-dai_seedsABC_setsumeikai-shiryou.pdf
(アクセス 2020/7/31)
 - 24) https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/bridging/cfrp_2020/file/kyo-dai_seedsABC_setsumeikai-shiryou.pdf
(アクセス 2020/7/31)
 - 25) https://www.nobelpharma.co.jp/_cms/wp-content/uploads/2020/04/20180326.pdf
(アクセス 2020/7/31)
 - 26) https://www.nobelpharma.co.jp/_cms/wp-content/uploads/2020/04/20171215.pdf
(アクセス 2020/7/31)
 - 27) <https://www.teijin-nakashima.co.jp/formedic/form/>
(アクセス 2020/7/31)
 - 28) <https://www.sun-con.com/blog/index.php?no=83>
(アクセス 2020/7/31)
 - 29) https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/pressrelease/2015/detail/150526_01.html
(アクセス 2020/7/31)
 - 30) http://www.bmrctr.jp/lam/pdf/20140704_lam.pdf
(アクセス 2020/7/31)
 - 31) [https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dl.php?f=131122jAvastin_OC_Approval.pdf&src=\[%0\],\[%1\]&rep=2,329](https://www.chugai-pharm.co.jp/news/cont_file_dl.php?f=131122jAvastin_OC_Approval.pdf&src=[%0],[%1]&rep=2,329)
(アクセス 2020/7/31)
 - 32) <https://www.shionogi.com/content/dam/shionogi/jp/news/pdf/2013/130325-1.pdf>
(アクセス 2020/7/31)