

[Review Article]

Pragmatic Trials について： NIH Pragmatic Trials Collaboratory の活動と 海外動向を踏まえた薬事制度下での活用に向けて

Pragmatic Trials: NIH Pragmatic Trials Collaboratory Activities and Overseas Trends for Use in Regulatory Decision Making

中村 治雅^{*1,**} 岡本 摩耶^{*2} 上野 悟^{*3} 宮路 天平^{*1}
波多野賢二^{*1} 小居 秀紀^{*1} 山口 拓洋^{*4}

ABSTRACT

Pragmatic Trials (PT) are increasingly used in clinical research to provide evidence on interventions in real-world settings. These trials offer the most critical information for new interventions, development processes, and public health decision-making, thereby informing clinical practice. It is essential to consider the integration of PTs into the healthcare system, which is a comprehensive concept encompassing health promotion, prevention, treatment, rehabilitation, caregiving, and elderly/end-of-life care. To ensure the integrity of PT, it is crucial to implement high-quality design, data collection, and follow-up correctly. The GCP renovation (ICH-E6 (R3)) also mentions PT, emphasizing their effective use within regulatory frameworks. Therefore, it is important to examine the trends in PT, the activities of the NIH in the United States, and the utilization of PT within regulatory frameworks.

(Jpn Pharmacol Ther 2024 ; 52 suppl 2 : s86-92)

KEY WORDS pragmatic trials, NIH Pragmatic Trials Collaboratory, explanatory trials, Regulatory decision making, ICH-E6 (R3)

はじめに

Pragmatic Trials (以下, PT) は現実の状況下での介入に関するエビデンスを提供するため、臨床研究での利用

が増加しており、新しい介入、開発プロセス、公衆衛生の意思決定にとって最も重要な情報を提供し、臨床実践に情報を与えてくれる。その計画と実施は、ヘルスケアシステム（健康増進、予防から診療、治療、リハビリ、

**責任著者 *¹国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター *²一般社団法人日本薬理評価機構 *³国立保健医療科学院
保健医療情報政策研究センター *⁴国立大学法人東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野

Harumasa Nakamura^{*1,**}, Maya Okamoto^{*2}, Satoshi Ueno^{*3}, Tempei Miyaji^{*1}, Kenji Hatano^{*1}, Hideki Oi^{*1}, Takuhiro Yamaguschi^{*4}

**Corresponding author; *¹National Center of Neurology and Psychiatry; *²Pharmacological Evaluation Institute of Japan; *³Center for Health Informatics Policy, National Institute of Public Health; *⁴Division of Biostatistics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

表 1 Explanatory か Pragmatic か (大橋³⁾より一部改変)

Explanatory	Pragmatic
目的は明確で広く理解されている	科学者にはよく理解されない
実験室での実験の拡張	臨床実践への指針を与える
仮説検定	治療方針選択
method-effectiveness	use-effectiveness
両者は compete する	

介護、高齢者・終末期医療に至る統合的な概念)への統合を意識する必要があることは言うまでもない。PTの妥当性を高めるためには、質の高い試験デザイン、データ収集、フォローアップを正しく実施することが不可欠である。GCP renovation [ICH-E6 (R3)]においても、PTへの言及もなされており、薬事制度下での効果的な利用も含めて、PTの動向、米国におけるNIHの活動、薬事制度下での活用動向について考えたい。

Pragmatic Trial とは

著名な臨床系雑誌である New England Journal of Medicine (以下、NEJM)において、2016年から“The Changing Face of Clinical Trials”という特集記事が掲載されたことなど、2010年代後半からこの10年に臨床試験・臨床研究をとりまく環境、その方法論が急速に変わりつつある。それら一連の記事のひとつとしてPTの総説論文が2016年8月に掲載され¹⁾、また、“pragmatic”あるいは“practical”なランダム化比較試験に分類される臨床試験もこの25年でかなりの数が増えているなど、PTは近年注目を浴びている。

PTあるいは相反する試験として“explanatory trials”の定義は古く、1967年に遡る²⁾。そこでは後者は、“to test causal research hypotheses (i. e., that a given intervention cause a particular benefit)”, 一方、前者は、“to help users choose between options for care and to inform a clinical or policy decision by providing evidence for adoption of the intervention into real-world clinical practice.”と定義されている。わが国では、臨床試験登録制度に伴う教育上の対応から、2005年に大学病院医療情報ネットワーク UMIN (University Hospital Medical Information Network)の臨床試験登録システムの解説にてこれらの用語が使用されたのが(おそらく)初めてと思われる³⁾。臨床試験を目的と実施状況に基づき分類し、“explanatory trials”(説明的試験)とは、介入法の作用機

序などを解明する目的で実施条件をある程度厳しく設定して実施する試験、PT(実務的あるいは実践的試験)とは、実施条件をゆるく設定し日常診療に近い状況で介入法を評価するために実施する試験、として説明がなされている。わが国における臨床試験の歴史を踏まえた両者の区別については、大橋³⁾のexplanatoryとpragmaticの区別についての考察、まとめは興味深い(表1)。大橋は、当時の代表的な教科書においても詳しく記載されているものは少ないとし、私見も交え、科学者からの理解度、目的が実験的であるのか臨床への実践であるのか、あるいは科学的仮説検証か臨床現場の治療方針選択であるのか、などでその比較を試みている。また、この分類が相対的なものであって、ある試験を一義的にいずれかと明確にできるものではないとも説明している。近年、医療データベースなど、さまざまなデータソースが利用可能となった背景から、厳格に管理された状況下でのランダム化比較試験で得られるエビデンスに加えて、日常臨床下におけるさまざまな治療法や介入法の有効性や安全性を検討するPTが脚光を浴びている⁴⁾。

NEJMの総説論文¹⁾によれば、多くの臨床試験が有効性(efficacy)を決定するために最適化されているため診療に十分な情報を提供できていないという懸念から、臨床試験におけるpragmatismは生まれた²⁾。このように有効性を決定する目的の多くの臨床試験は、経験豊富な研究者と非常に限定された参加者により、比較的少ないサンプル数で実施されたため、有益性を過大評価し、有害性を過小評価している可能性があった。このため、幅広い患者群でのリアルワールドにおける有用性(effectiveness)を示すためにデザインされた、より実際の試験が必要であるとの考えに至った。医学研究者は、アカデミックにも商業的にも、安全で有益で費用対効果の高い医療技術革新(医薬品、医療機器、その他の介入)を提供しなければならず、技術革新がリスクに対して最大のベネフィットをもたらすサブグループを特定しなければならない。介入試験は、その有用性を向上させるための

アプローチも含め、幅広い視点が重要である。理想的な臨床試験には、介入を受けるのに適切な集団、許容できる標準的ケアで治療された対照群、意味のあるアウトカムが含まれ、高水準の質で実施され解析されなければならない。PTは複雑な介入を含むことが多く、ときには複数の相互に関連する要素から構成され、介入を実施するために1人または複数の医療者やヘルスケア専門家の技術と経験が関与することが多い。

臨床試験がより“pragmatic”かどうか (pragmatismの程度) は、以下が判断根拠のひとつとされている⁵⁾。試験の適格基準については、評価対象の介入が日常診療に導入された場合に想定される患者とどの程度類似しているかが重要となる。被験者のリクルートについては、日常診療に加えてどれだけの手間がかかるかが鍵となる。試験のセッティングが日常診療とどの程度の解離があるかは考慮すべき点であろう。日常診療と比較して、提供する介入のリソース、ノウハウ、組織構成はどの程度違いがあるかも重要な点である。具体的には、提供される介入は日常診療と比較してどの程度複雑か、日常診療と比較してどの程度モニタリングや指導をしなければならないか、日常診療と比較して、どの程度密にデータを測定し患者のフォローアップをしなければならないかが挙げられる。主要アウトカムはどれくらい参加者にとって適切で意味があるものか、主要な解析に可能ながざりすべてのデータが含まれるかも結果の一般化可能性などを考えるうえで重要な点である。

PTの代表的な試験のひとつに、RECOVERY trialが挙げられる⁶⁾。RECOVERY trialは英国で実施された多施設共同臨床試験であり、COVID-19に対する複数の薬剤の効果を調べるプラットフォーム試験⁷⁾である (主要評価項目は28日死亡率)。本試験においては、薬剤は通常診療で用いているものをそのまま使用し、データは一回の追跡調査を除いてすべて電子カルテから直接収集し、COVID-19流行直後はサンプルサイズを設定せずに試験は開始された (途中ブラインド下でサンプルサイズ設計および統計解析計画が事前策定された)。公表論文には、「本試験はICH-GCPに準拠して行われた」と書かれている。

PTの臨床試験方法論については、まずは、統計学的方法論の開発が重要である。クラスターランダム化、比較対照グループの設定、欠測データの対処、交絡への対処 (因果推論) などが鍵となる。また、レセプトデータベースなどのデータベースを二次利用する場合には臨床アウトカムのバリデーションは必須である。臨床現場で容易に、また治療介入等にすぐに結びつけられるようなアウトカムの設定が重要であり、患者報告アウトカム

(patient-reported outcomes; PROs) を含めた臨床アウトカム評価 (clinical outcome assessments; COAs) が注目されている。PTで頻用されるクラスターランダム化比較試験における同意の問題など、研究倫理については言わずもがなであろう。データの標準化、品質管理・品質保証、特に観察研究において、どのようにデータの質や試験全体の品質を考えていくかは、ICH E6 および E8 の動向も踏まえて今後さらに議論されるべきであろう。具体的な方法論の詳細については、以下で紹介する NIH Collaboratory⁸⁾ や Journal of Epidemiology の特集⁹⁾などを参照されたい。また、「リアルワールドエビデンスの薬事制度化での利活用促進と国際規制調和に向けての課題整理と国内におけるあるべき体制の提言に向けた研究班 (研究代表者: 中村治雅)」 (以下、中村班) でも関連資料の公開準備中である。

米国 NIH Pragmatic Trials Collaboratory 経緯とその活動 研究班活動を通じて

1 米国における PT の取り組み

米国における PT は、米国国立衛生研究所 (NIH) が2012年に Health Care Systems (HCS) Research Collaboratory (NIH Pragmatic Trials Collaboratory) を立ち上げたことにより大きな進展を見せた。しかし以前から、米国の三大健康保健のひとつである Kaiser Permanente のような組織を中心に、臨床医と研究者がパートナーシップを結んで効果的かつ効率的な医療の提供方法を探索するという取り組みが多く行われていた。Kaiser Permanente は、実際の医療現場に研究を組み込むことにより、医療サービスと学術研究の両方にメリットをもたらすとしており、このような研究活動が源流と考えられる。彼らが推進する「デリバリーサイエンス」は、患者に利益をもたらす可能性のある新しい治療法や実践方法を評価し、効果的な治療法を日常診療に大規模かつ体系的に導入することをサポートするものと位置づけられる。Kaiser Permanente の研究部門の研究者は、臨床医やクリニカルオペレーションズリーダーと直接連携して、患者ケアのための革新的な研究と品質改善プロジェクトの開発および実施に携わってきた^{10,11)}。2012年に NIH の Pragmatic Trials Collaboratory 立ち上げの際にも、多くの研究者が参画している¹²⁾。

2 NIH Pragmatic Trials Collaboratory¹³⁾

NIH Pragmatic Trials Collaboratory は、医療機関を研究パートナーとして費用対効果の高い大規模な PT を実施するための国家の能力を強化することを使命とし、高

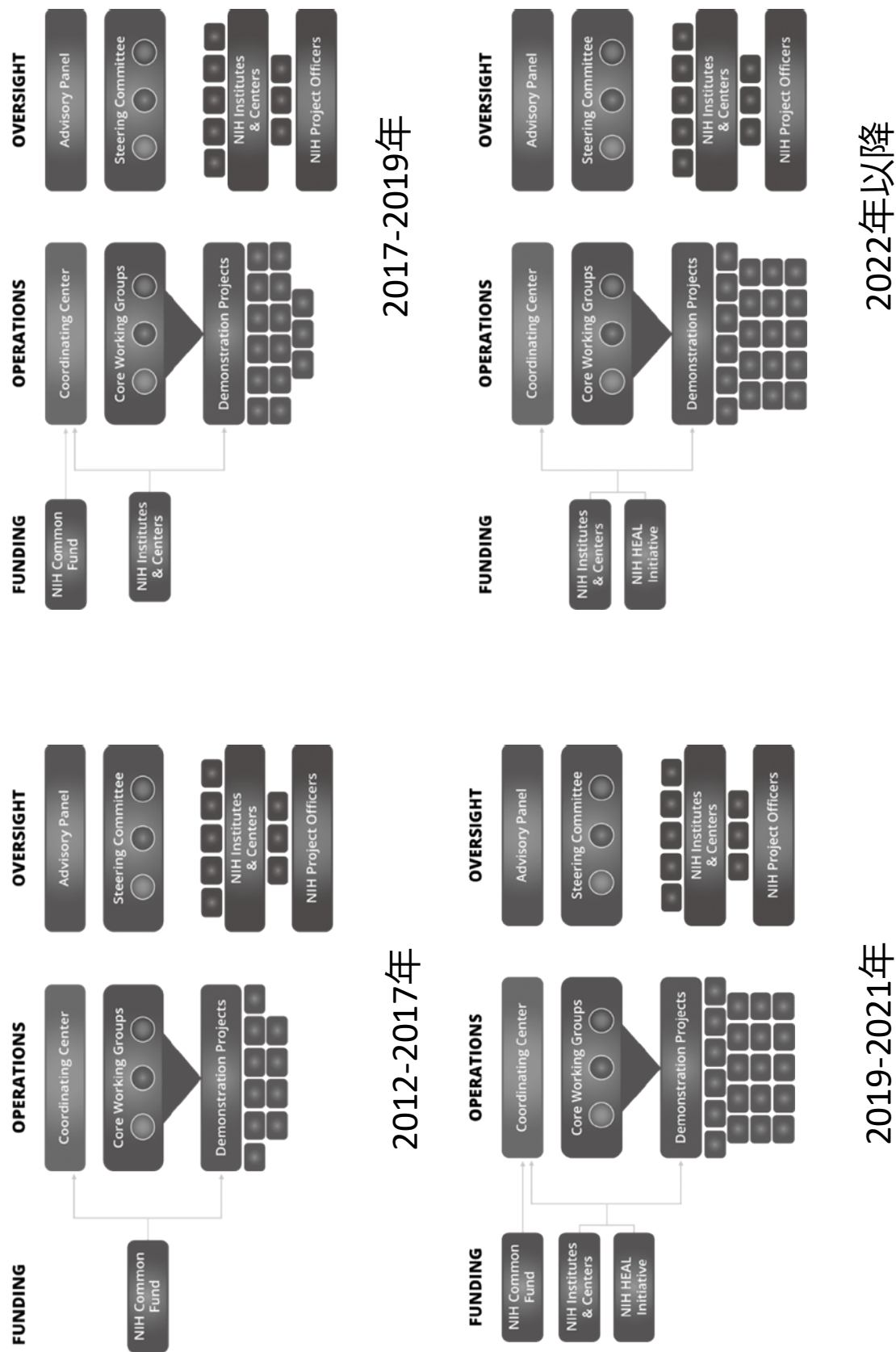


図 1 NIH Pragmatic Trials Collaboratory の構造の年次変化⁽¹⁾

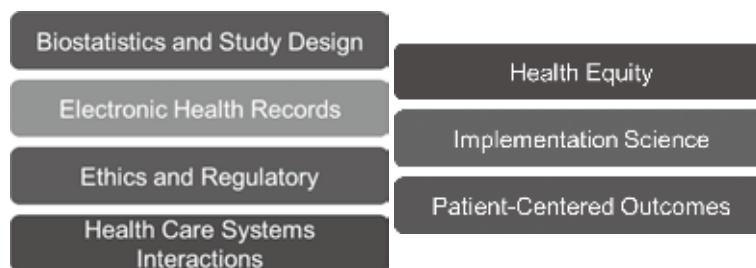


図 2 NIH Pragmatic Trials Collaboratory には主要分野に焦点を当てた以下の 7 つのコア・ワーキンググループ¹⁴⁾

品質で実用的な臨床試験を日常的な患者ケアに統合して臨床研究を変革することをビジョンとして掲げており、ビジョンを達成するために以下に取り組むとしている。

- ヘルスケアシステムパートナーとの共同研究のための新たなインフラを構築する
- リアルワールドデータを使用して信頼できるエビデンスを創出する
- 臨床試験の費用対効果と効率を向上させる
- 大規模で影響力の高い革新的な研究の実施をサポートする

NIH Pragmatic Trials Collaboratory の支援構造は、2012 年の設立から現在までの間に少しずつ変化しており、大きくは以下の 4 つのフェーズに分類される (図 1)¹⁴⁾。

2012～2017 年：NIH 共通基金主導のプログラムとして開始 (このプログラムには、コーディネーションセンターとコア・ワーキンググループによる PT 実証プロジェクトの集中的な運営サポートを含む)

2017～2019 年：2017 年から、個々の NIH 研究所およびセンターは、共通基金とともに、実証プロジェクトおよびコーディネーションセンターへの資金提供を開始

2019～2021 年：2019 年から、NIH HEAL イニシアチブは、既存の資金提供メカニズムに加えて、コーディネーションセンターと実証プロジェクトへの資金提供を開始

2022 年以降：NIH 共通基金からの支援を終了

現在、NIH Pragmatic Trials Collaboratory には主要分野に焦点を当てた以下の 7 つのコア・ワーキンググループがあり (図 2)¹⁴⁾、コーディネーションセンターの議長がそれぞれ主導している (実証プロジェクトおよび NIH の代表者を含む)。各ワーキンググループでは、実証プロジェクトの指導と支援、知識の普及、ガイダンスの作成、教訓の蓄積が行われている。

また、同 Collaboratory では、メンバーが PT のデザイン、実施、普及に関する教科書 (Living Textbook) の開発・公開に取り組んでおり、日々更新がなされている (<https://rethinkingclinicaltrials.org/welcome/>)。なお、

Living Textbook については NIH の許諾のもと Introduction などについての日本語訳が、中村班で進められている。

NIH Pragmatic Trials Collaboratory は、2012 年の設立以来、このようなさまざまなかたちで種々の現場のニーズに沿った進化を続けており、現在の活動状況は以下のとおりである。

- 公衆衛生上重要な問題に取り組み、医療提供システムを研究提携に関与させる PT の実証プロジェクトの立案と迅速な実施を支援
- PT におけるベストプラクティス確立を支援し、革新的なデザインの概念実証を提供
- それぞれが特定のトピックに焦点を当てた 7 つのコア・ワーキンググループを通じて、コラボラトリーの試験やイニシアチブに技術的支援と PT の専門知識を提供
- 医療システムとのパートナーシップを促進し、臨床研究の実施方法の変革を推進するために、より広範な研究コミュニティが利用できるデータ、ツール、リソースを作成
- National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet) やその他のステークホルダー組織など、関連する取り組みを行っている複数の組織の活動を基盤とし、その活動に貢献
- 共同研究施設のリポジトリ・リポジトリ、リビング・テキストブックなどを通じて、新しい知識を広く普及
- PT 手法の新世代研究者を育成

承認申請等薬事制度のもとでの PT の位置付け

PT の薬事制度での regulatory decision making (規制当局の意思決定) における役割

ICH E6 が初めて策定されてから 30 年弱が経過し、臨床試験はより複雑化している。試験デザイン、新しい技術の利用、収集データの増加、さらには関わるステークホルダー、サービスプロバイダーの関与も増えてきてい

る。これに対応するため、ICH E6 (R2) では、新たな技術と試験方法に対応するために、電子データソースの新しい利用方法や risk-based approach 等の新たな概念への対応を目的に補遺を伴って作成された。しかしながら、E6 (R2) 以降も臨床試験は新しい試験デザインと技術革新により進化を続け、臨床試験の品質と効率を向上させるため ICH E6 (R3) が作成された。今後、付随する Annex 2 が作成されることになっており、PT も含み、分散型要素 (decentralized elements)、プラグマティックな要素 (pragmatic elements)、リアルワールドデータソース [real-world data (RWD) sources] 利用が言及される予定である¹⁵⁾。

薬事規制に関連する海外の PT の実例として、先に説明のあった COVID-19 パンデミックのもとで行われた RECOVERY trial⁶⁾ は有名である。また、たとえば精神科領域においても、Paliperidone Palmitate Research In Demonstrating Effectiveness (PRIDE) trial¹⁶⁾ は、統合失調症患者に対して臨床現場における疾患環境や治療法の特殊性を考慮し、長時間作用型パリペリドン注射剤治療を経口抗精神病薬療法と比較した試験であり、15 か月の観察期間前に脱落した被験者からも主要評価項目である treatment failure のデータを漏れなく収集しており、この主要評価項目も死亡、自殺、入院等からなる客観的な評価項目としている。選択・除外基準が多少厳しく、データ収集スケジュール等が real world とまでいえない感もあるが、blinded event monitoring board (EMB) を利用し pragmatic と regulatory の観点でバランスの取られた試験であり、この治療は FDA から承認されている。

がんの領域では、のちに記述する Project Pragmatica¹⁷⁾ が進められているように実例は多い。QUASAR trial, TAPUR trial, および現在進行中の PRAGMATICA-LUNG study などが例に挙げられている¹⁸⁾。PRAGMATICA-LUNG study¹⁹⁾ は、進行再発非小細胞肺癌患者を対象にした、がん多施設臨床試験グループが主導する研究者主導臨床試験であり、計画段階から試験治療の適応拡大を目指している。通常のがん臨床試験のような詳細な除外基準はなく、評価項目も全生存期間とグレード 3 以上の有害事象のみであり、モニタリングも簡素なものとなっている。疾患領域は異なるものの、いずれの試験も薬事制度下での PT の活用の検討に資する試験である。

これらは、いずれも医薬品としてはすでにその有効成分は承認されているものである。中村班では NIH Pragmatic Trials Collaboratory の事務局、oncology, cardiology, psychiatry の分野における米国 key opinion leader とともに PT についての意見交換を行っているが、それぞれの分野でも、initial approval ではなく additional approval

や、製造販売後調査に関連したことでの活用を進めることになるとの見解ではあった。

FDA Oncology Center of Excellence は、2022 年に Project Pragmatica¹⁷⁾ を開始している。がん領域における臨床試験の効率化と革新を目指すプロジェクトである。このプロジェクトは、臨床試験のデザイン、実施、データの収集、評価方法などを改善することで、新しい治療法や医薬品等の開発を迅速化し、患者の新規治療へのアクセスを促進することを目的としている。そのプロジェクトのなかでは、臨床試験のデザインを簡素化し、より迅速な登録、より不均一な集団の組み入れ、費用と時間の節約もふまえ、実行可能性を高めることに焦点を当てている。また、リアルワールドエビデンス (RWE) を活用することで、臨床試験の補完や代替としての利用を推進している。デジタル技術の導入についても、積極的に検討されるべき点で、さらに、これらの規制についても FDA は、臨床試験に関する規制を柔軟に適用することを推進している。これにより、患者はより早期に効果的な治療法にアクセスできるようになり、医療全体の効率が向上すると期待されている。

従来の“explanatory trials”は、理想的な設定における介入の有効性の立証に焦点を当てたものであったが、一般化可能性に欠けることが多く、現実の臨床現場の状況、リアルな世界を反映していない可能性がある。さらに、がん臨床試験のデザインは複雑さを増しており、プロトコルからの逸脱、登録の遅れによる試験期間の長期化、コストの増大といった課題を引き起こしている。対照的に、PT は、日常的な臨床条件下で、より代表的な患者集団における介入の有効性を評価することを目的としている。すべての臨床試験が完全に pragmatic elements を採用できるわけではないが、可能であれば試験の一般化可能性と実臨床での適用性を高めることができると思われる。

ICH E6 (R3) Annex 2 での PT の取り扱いについては、今後の動向を踏まえて明らかになると思われるが、薬事制度のもとでわが国における PT について考える場合、既承認医薬品等における効能追加に資する治験、製造販売後における安全性データ取得を主とした試験、加えて、特定臨床研究などにおいて活用されるべきではないかと考えられる。これらは、本研究班での海外 key opinion leader への聞き取り調査においても同様な見解も受けた。ICH-GCP の大原則である、試験結果の信頼性、被験者保護の観点から、fitness for purpose を試験ごとにどう考え、臨床試験の質のマネジメントを行うかが鍵となるとと思われる。なお、米国においては NIH Pragmatic Trials Collaboratory のように国を挙げての PT の教育、

普及と実践, また FDA の Project Pragmatica のような, 薬事制度化での具体的な案件の前向きな検討が行われる。わが国においても PT を推進するには, これらの仕組みや取り組みを検討する必要があるのではないだろうかと思われる。

【研究費】

本総説は, 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業による, 「リアルワールドエビデンスの薬事制度化での利活用促進と国際規制調和に向けての課題整理と国内におけるあるべき体制の提言に向けた研究班 (研究代表者: 中村治雅)」(23mk0101191) の研究成果として作成された。

文 献

- 1) Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 454-63. doi: 10.1056/NEJMra1510059. PMID: 27518663.
- 2) Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967; 20: 637-48. doi: 10.1016/0021-9681(67)90041-0. PMID: 4860352.
- 3) Ohashi Y. Contribution of Biostatistics in Clinical Trials to Human Society: Experience of a Quarter of a Century and the Future Prospects. *Jpn J Biomet Vol. 28, Special Issue 1*, 2007.
- 4) 山口拓洋, 宮路天平. Explanatory or Pragmatic? 薬理と治療 2017; 45 巻 Suppl 2: 66-67.
- 5) Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015 May 8; 350: h2147. doi: 10.1136/bmj.h2147. PMID: 25956159.
- 6) RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
- 7) Burki T. Platform trials: the future of medical research? *Lancet Respir Med* 2023; 11: 232-3. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00052-8. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36773623; PMCID: PMC9908084.
- 8) NIH Pragmatic Trials Collaboratory <https://rethinkingclinicaltrials.org/> (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)
- 9) Pragmatic Trials and Real World Evidence https://www.jclinepi.com/content/jce-Pragmatic_Trials_and_Real_World_Evidence (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)
- 10) カイザー・パーマネンテ <https://divisionofresearch.kaiserpermanente.org/> (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)
- 11) カイザー・パーマネンテ研究部門 <https://divisionofresearch.kaiserpermanente.org/about> (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)
- 12) Karin E Johnson, Chris Tachibana, Gloria D Coronado, et al. A guide to research partnerships for Pragmatic trials. *BMJ* 2014 doi: 10.1136/bmj.g6826
- 13) NHI Pragmatic Trials Collaboratory のホームページより <https://rethinkingclinicaltrials.org/about-nih-collaboratory/> (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)
- 14) NIH Pragmatic Trials Collaboratory “Enabling pragmatic clinical trials embedded in healthcare systems” <https://dcricollab.dcri.duke.edu/sites/NIHCR/KR/NIH-Collaboratory-Program-Overview-Slides.pdf> (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)
- 15) Final Concept Paper ICH E6 (R3) Guideline for Good Clinical Practice Annex-2, 30 March 2023.
- 16) Larry Alphas 1, Carmela Benson, Kimberly Cheshire-Kinney, Jean-Pierre Lindenmayer, Lian Mao, Stephen C Rodriguez, H Lynn Starr. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 554-61.
- 17) FDA Project Pragmatica <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-pragmatica> (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)
- 18) Pragmaticism in Cancer Clinical Trials Review. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024 Jun; 44 (3): e100040. doi: 10.1200/EDBK_100040.
- 19) Pragmatica-Lung study <https://www.cancer.gov/types/lung/research/pragmatica-lung-cancer-trial> (最終確認日: 2024 年 3 月 20 日)