

そのままです。医薬品産業の国際競争力強化について、政府全体としての取り組みを進めているということで、安倍総理の所信表明演説のなかでもそれに触れていて、イノベーション25の戦略会議で現在、検討中です。2月に報告を取りまとめ、5から6月で戦略的ロードマップを作成するということになっています (Fig. 2)。

それから、経済成長戦略大綱のなかで、まず国際競争力を強化する。そのなかで医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化を図る。具体的には、インフラ整備を含む環境整備、官民対話を積極的に行うということです。意見書を出すというの、なぜもっとわかりやすくしてみんなに伝わるようにしないのかという話もありますが、気をつけて厚生労働省のホームページ等を見れば、あるいは学会内から必ず検討会に入っていますか

ら、そういった人と情報をシェアしていけば、厚生労働省の動きはかなり簡単にわかってきます。

これは、厚生労働省が昨年出した治験の拠点化構想の話です (Fig. 3)。厚生労働省の説明資料のなかではやはり治験がメインになっていますが、中核医療センターが企画・受託した治験を関連拠点病院が連携してすみやかに治験をするということで、中核病院、拠点病院という構想が動いています。

この話は、最初に厚生労働省が言い出した話ですが、総合科学技術会議からも、文部科学省と経済産業省と連携してやるようにということで、いまそこを煮詰める作業が進んでいると理解しています。40施設という話が出るのはこの話です。これを利用しない法はない。この中核拠点病院になることが一つ大きい強みになりますし、そうでは

Fig. 2 医薬品産業の国際競争力強化に向けて

医薬品産業の国際競争力強化について、政府全体として取組を進めている。

安倍総理所信表明演説 (平成 18 年 9 月 29 日)

成長に貢献するイノベーションの創造に向け、医薬、工学、情報技術などの分野ごとに、2025年までを視野に入れた、長期の戦略指針「イノベーション25」を取りまとめ、実行します。

➡ **イノベーション25戦略会議 (10月26日設置)**

- ・内閣府に設置。黒川清座長
- ・今年2月までに「2025年に目指すべき社会のかたちとイノベーション」を取りまとめ。
- ・その後、今年5-6月までに実現のための戦略的ロードマップを作成。

経済成長戦略大綱(抄) (平成 18 年 7 月 6 日 財政・経済一体改革会議決)

第1. 国際競争力の強化

1. 我が国の国際競争力の強化

(7) 医薬品・医療機器産業の国際競争力の強化

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行う。

また、後発医薬品の安定供給や情報提供の充実を図り、後発医薬品市場の育成を図る。

これらの実現に向けて、官民対話を積極的に行うとともに、2006年度中にアクションプログラムの策定を行う。

※その他、いわゆる骨太の方針2006にも同様の記載有り

ないにしても、いかに上手に対話をして、様々な環境整備をしていくかということが、これからグローバルのなかでどうやっていくかというための大事なキーになると思います。

国策としての臨床研究基盤整備というのは、議論と同時進行で、今年度から研究費がすでに下りています (Table 9)。これが臨床研究基盤整備推

進研究事業です。厚生労働省の説明では、世界水準の臨床研究基盤整備をしていく。3年間しか研究費はあげないけれども、あとは自分たちで体制を存続してほしい。このあたりは非常に無責任な言い方になってはいますが、本当にそうなるかどうかはまだわからないというか、厚生労働省としても研究費が切れたあとどうするかということも含

Fig. 3 厚生労働省による治験拠点化構想について

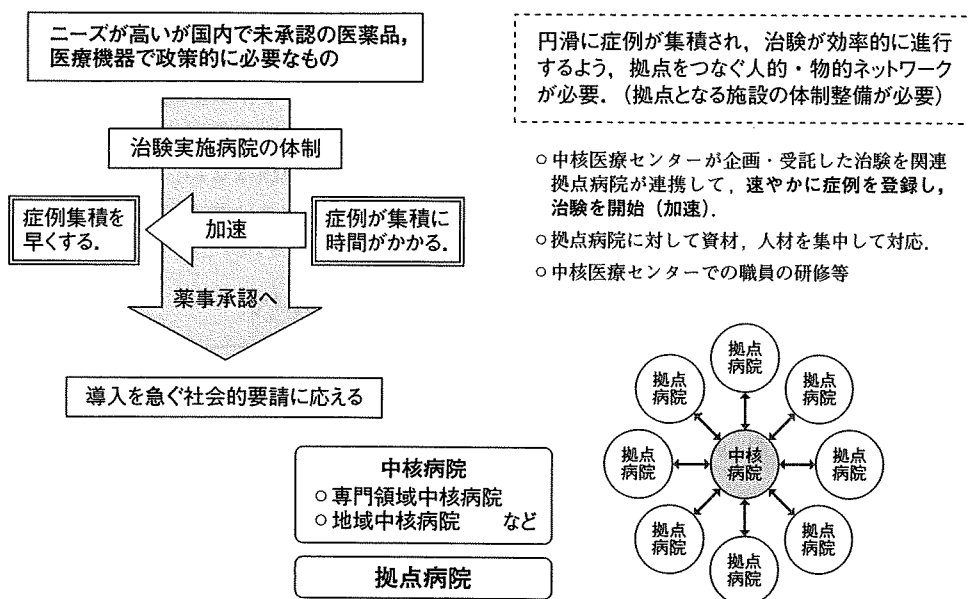


Table 9 国策としての臨床研究基盤整備

<p>▶ 厚生労働科学研究費補助金による臨床研究基盤整備推進研究事業</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ 世界水準の臨床研究基盤整備 ▷ 研究終了後もその体制を存続 <p>▶ 「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(平成18年度～20年度, 主任研究者: 中村秀文): 人材育成に重点を置く</p> <ul style="list-style-type: none"> ▷ 教育・研修体制の整備 (若手医師4名を育成) ▷ 小規模データマネジメント体制整備 (DM2名) ▷ 生物統計支援体制整備 (生物統計家1名) ▷ 臨床試験 (治験を含む) 支援体制整備 (CRC4名育成) ▷ プロジェクトマネジメント, 審査・管理 (監査) 体制, 有害事象報告等の体制の確立

めて、いま考えていると理解しています。

小児成育医療センターとしても、慶應大学、がんセンター、国立病院機構等と並んで、この研究費を受託することができました。人材育成に重点を置くということで、現在、若手医師4名、データマネージャーを年度末までに2名、生物統計家1名を育成しています。治験を含む臨床試験の支援体制整備ということで、いまCRCの方を募集しているところです。その他、臨床試験と治験の体制全体を進めるための体制整備を、かなり一生懸命にやっているところです。

病院が4年前にできたときには、地下にあった治験管理室が12階に移って広がっています (Fig. 4)。成育医療センターとしても、ナショナルセンターとして小児の臨床研究を進めるために、かなり理解を示していただけに思っています。

目的は、世界に通用する小児治験・臨床試験ネットワークを構築するというので、私は単に企業が持ってきた治験を請け負うという気はさらさらありません。企業の方にはご迷惑かもしれませんが、われわれのところに来たプロトコルで問

題があれば、はっきりと言います。まれなケースですが、プロトコルの書き換えをほとんど私どものほうがして、提案して差し上げたこともあります。まだ具体的には始まっていませんが、NIHやヨーロッパの人たちと臨床試験をやっているという話し合いをしていますし、まさに昨晩はPark先生とそういう話をしました。

治験を受けるという受身の姿勢だと医者にインセンティブがありませんから、一緒に新しい医療法を開発していくということが、現場の視点としては非常に重要になると思います。そのなかで、いまやろうとしているのが、成育医療センターでの整備であり、それ以外の中核施設の整備になります。一部の小児病院では院長の先生が非常に熱心ですので、その先生方とはつい数日前も電話でお話をしたりということで、準備作業が進んでいます。

イメージとしては、みんなが囲えるネットワークということになりますが、人材教育・研修や技術支援というのはある程度できると思います (Fig. 5)。医師主導治験、あるいは臨床試験のノウ

Fig. 4 国立成育医療センター

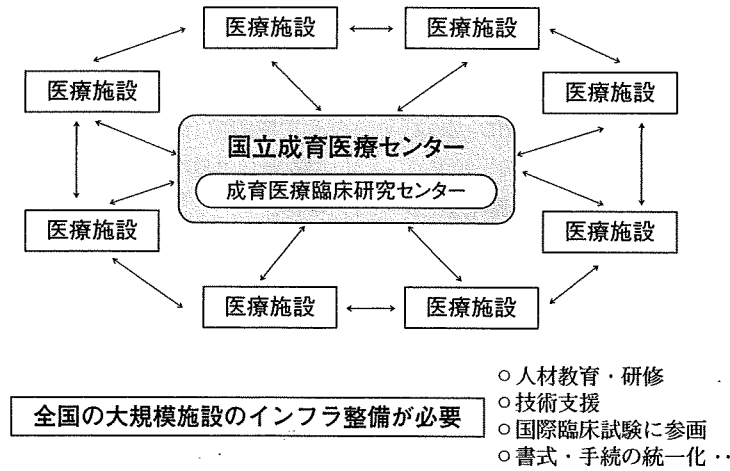


ハウをいま蓄積していますし、海外の小児医薬品開発の主だった人はほとんど知り合いです。ですから、私どもが窓口になって、今後、国際臨床試験にぜひ参画したい。また、いますぐは無理ですが、厚生労働省の言っている書式・手続きの統一化が、ここ数年でできないといけないだろうと思っています。

日本はもともと国力も技術力もありますし、立派な製薬企業もたくさんある国ですから、いかに国策としてやっていくか、どういう面で日本の特色を出していくかということをしっかり考えていけば、これからいくらでもやっていけると信じています。

Fig. 5 小児治験・臨床試験ネットワーク構想

成育だけが中心となる気はありませんが・・



* * *

追加発言(2)：グローバル大規模スタディに 日本が参加できない現状と対策

Additional comments (2)



岡本 純明
Sumiaki Okamoto
三洋骨研おかもと内科
Okamoto Clinic (SORF)

【抄 録】

現在、世界数十ヶ国が参加するグローバル大規模治験で「日本にだけ依頼が来ない」という苦い現状がある。日本ほどの大きな市場に依頼がない理由はグローバル依頼者が求める「一施設の施行可能例数」が達成できず「質」において本邦が決定的に劣るためである。本邦の治験は新GCP後の空洞化への対処を急ぐあまり「一施設多数例」の目標に逆行している。少数例の治験しか出来ない「非専門に近い施設」をSMOが多数集めスピード化を企てる方向にある。しかもSMOの過剰競争から一症例あたり費用が著しく下がった。拙速による治験の低質化と治験への専門家の意欲を失わせている懸念を知るべきである。ネットワーク構築も盛んであるが治験経験の少ない施設では余程のケアがないとプロトコル逸脱や治験脱落が頻発する。特に治験では実薬と対照薬の誤投与が極めて起こり易い環境となる。治験に初心の施設では誤も認識されず結果は劣悪となる。誤投与では「対照薬で効果が出て実薬の効果が下がる」ので用量反応が下がる。みかけ上「日本人は低用量で効く」ということになり「世界数十ヶ国中、日本のみ用量が2分の1」等の齟齬が現実に行っている。海外の治験依頼者はこの本邦治験の「質の低さ」を熟知している。2002年に当施設に依頼の骨粗鬆症治験は「全ての薬剤の歴史」を通じて日本が参加出来た「最初のグローバル治験」であった。依頼者の希望は「一施設100例以上、日本の3施設で計350例」「エントリー2ヶ月」であったが結局グローバル治験に同時進行で参加出来た。専門施設の「多数エントリー」と「速度」は治験の信頼性の向上だけでなく認可を早めるので質を第一とする海外の依頼者は経済的負担を厭わない。治験費用が安ければグローバル依頼が来るという期待は焦点がずれている。その認識は本邦の依頼者、学会、行政にも強く求められる。SMOも各分野の専門医師を全国から抽出し集める企業価値を目指し特化してこそ今後の競争に生存し得る。このような施設、SMOを育てる意義は大であり大袈裟でなく製薬会社の体力を強め国益を左右する急務と思われる。

1. グローバル大規模スタディの現状

「国際治験に日本だけが参加できない現状と対策」という非常に刺激的なタイトルでお話をします。まずはこの困難な現状を把握しない限りこれを改善する対策が立つはずがないからです。学会においてさえ国際治験の推進がすぐにも出来るような誤解があり「お客様としてでもいいから国際治験に参加しよう」という元気のある話もありました。ただお客様になるためには招待状が必要なのです。残念ながら国際治験の依頼者から招待状が全然来ていないという現状をまず知るべきです。日本ほどの大きな薬剤の市場になぜ治験参加を依頼しないか、たとえば「日本の治験の質が大変に悪い。しかも速度が極めて遅いので国際同時の治験をやるメリットがない。」という評価が定着しているからです。先ほど「もう少し元気の出るような話を」という発言がありましたが、元気も出ないくらいに相手にされていないことをまず知る必要があります。国際治験に参加出来ないのは日本にとっても大変なデメリットです。例えば最も有望な骨粗鬆症薬の例では米国に6年遅れでアジア諸国にも5年遅れた薬剤認可でした。世界で96ヵ国目によくやく薬剤として承認という恥ずかしくも悲惨な状況です。

実は、私自身も現在参加しているグローバル治験を引き受けるまでは、そのことに気がついていませんでした。ですから少なくともアジアでは治験においても日本が先進国であろうと勘違いしておりました。何よりもこの現状を見つめた上で対策を急ぐ必要があると思います。折角の気運に水をかけるのではありません。国際治験を呼べるよう心から願ってお話をさせていただきます。

2002年8月のことですが本邦初という国際大規模治験に参加することができました。世界で7,500例を対象とするグローバル治験でありそのなかの350例を日本でやりたいということでした。これは読賣新聞のトップニュースに出ました (Fig. 1)。このように臨床薬理の話題が北朝鮮の

ニュースにも勝った、イラクにも勝ったというスクープをものにした読賣新聞は実に目が高いということなのです。実は一面トップの記事になって私自身がびっくりしました。しかし新聞記者は今まで日本が国際治験で相手にされなかったことや、初参加の重要性をちゃんと知っていたのです。一面トップで扱う価値があったのです。

このグローバル治験は新GCPの改訂がなければもちろん不可能だったでしょう。日本の治験は世界に大きく遅れておりました。例えば薬剤の効果判定も担当医師の主観で「有効、やや有効、有効か否か判らない」等の印象を足し合わせて評価して、その差で薬剤が認可になるというような、はっきり言って非科学的な時代もありました。それも、さほど昔の話ではない訳で、ここにおられる方は憶えておられると思います。その状況では国際治験への参加など夢のまた夢だったのです。その後、新GCPが施行されて初めて日本はグローバル治験に参加できる最低限の資格を持たたわけです。新GCPの改訂には中野重行教授が非常に大きな役割を果たされました。新GCPの改訂こそは日本のトップニュースと私は思うのですが、さほど大きくは報道されませんでした。しかし新GCP改訂に加えてもう一つマニアックな国際治験推進者の方の情熱がなければこれほど早期の参加はありえなかったと思います。先ほどからフロアで発言しておられる板橋明先生がその貢献者です。香港でこの治験のスタートアップミーティングが開かれたときに、彼は「Dream comes true」と顔を紅潮させて、「涙がこぼれそうだ」と言っておられました。私は国際治験に関する知識をあまり持っていなかったので「何をそんなに大げさな」と思ったのです。しかし、とにかく板橋先生は星に願いをかけて何年間も wish upon a star で、国際的な治験情報があるたびに、「グローバルな治験を日本でやらせて下さい。今は日本でも出来るようになりましたから」と言って依頼者を説得し続けて来られたのです。説得を何度もやって、何度も振られながら、彼は真剣にやり続けて、ついにこれが実現しました。本邦の抗生剤、降圧剤、抗

癌剤，すべてを通じて，数千例という国際治験に参加できたのは，これがはじめてなのです。私もびっくりしましたが，これは臨床薬理の歴史の中でも特筆して顕彰してもよいことではないでしょうか。そのような歴史を刻んでこそ，次にも努力する方が出てくるのではないかと思います。

さて国際治験を引き受ける前のことをお話します。板橋先生から電話があって，「先生，国際治験に入ってもらえませんか」という話がありました (Fig. 2)。「どんな条件ですか」と訊ねたら，グローバルで7,500例，日本で350例をやってほしいということで，本邦での依頼条件は，1施設で100例

Fig. 1 読賣新聞の記事




2002年8月
本邦初の
グローバル治験に参加

本邦の総ての薬剤を通じて
国際治験に参加出来たのは
これが始めて

Fig. 2 本邦初のグローバル治験—参加依頼の経緯

1. 新GCPがなければ入れなかった。
「有効」「やや有効」の評価では無理。
2. マニアックな推進者がいなければ入れなかった。

治験スタート・アップ
・ミーティング(香港)にてコメント
“ドリーム・カム・トゥルー”



板橋 明教授

板橋教授よりTEL (^o^)
グローバルで7,500例 日本で350例
本邦での依頼条件：1施設100例 3施設以内
エントリー期間：2ヶ月 条件が満たされないなら，
日本での治験は断念する。

結局，当科を含め5施設で
4ヶ月で340例が登録完了
(33カ国7,500例)

国際的な治験情報がある時に，
グローバルを「日本でやりましょう」
と常に声をかけ続けた。

グローバル治験のプランナーは一施設多数例なら
治験の質，経済性が良いと知っている

以上を入れてほしいと言う話でした。そこで私は「うちは100例入れた経験が一度だけ有りますが、2年ぐらいかかりました。何カ月でエントリーの予定ですか」と尋ねましたら、「2カ月で」という話でした。「絶対に無理です」と即座に断りました。「一施設で100例以上、3施設以内で350例をやってほしい」「そんなことができるわけじゃないですか」「そこをなんとか」と押し問答をしたんですけども、依頼者からは「この条件が満たされないのなら、日本での治験は断念する」と高飛車に言われたそうです。その条件が守れないのなら頼むメリットはないということです。

結果としては、当科を含めて5施設に増えはしましたが、340名の登録が完了しました。エントリー期間は4カ月でした。やれば出来るものだと思いますが現在、3年の締めは無事にすんで、5年目に入っています。当科における脱落率は、3年間で8%弱でした。1年の脱落率が40人に1人くらいですから、非常にすばらしいと誉められました。参加してつくづく思ったことは、グローバル治験のプランナーは、「1施設多数例なら治験の質や、経済性がよい」と知っているということです。それを身にしみて認識いたしました。

2. 誤投薬の防止

治験の質とは何か、いろいろありますが、まず

基本中の基本は「誤投薬をしない」ということでしょう。プラセボと実薬を間違えて投与してしまったら、治験の結果は意味を失います。大変なことですが、この間違いは一般臨床よりも治験の方がはるかに起こりやすいのです。しかも怖ろしいことにその間違いに気づかれることが少ないのです。大変な損失が起こりますから真剣に取り組むべき問題です。普通の臨床の薬剤の場合には間違えた薬剤の投与はすぐに判り、医療過誤として、直ちに謝罪の記者会見が開かれたりします。ところが、治験薬とプラセボを間違えたという記者会見など見たこともありません。しかし治験では特に過誤が起こりやすい条件があります。すなわちダブル・ブラインドを守るということで治験薬というのは対照薬と実薬の外観は区別が付きません。また間違えて投与しても、ほとんどの場合誰にも判らないのです。両方とも同じ期待をされる薬剤という前提だから医師にも患者さんにもわからない。判るようならダブル・ブラインドは成立しない訳です (Table 1)。

私が愕然とした経験をお示しします。6年ほど前のある治験で、週1回の注射薬です。対照薬を注射すると血中抗体が出来ることが判っておりました。実薬ならば抗体はできません。結果としてこの治験は中止になったのですが治験に参加した半数以上の施設で誤投薬が判明したのです。その施設の中にはそうそうたる大学や大病院が入って

Table 1 治験の質とは何か

<p>1. 治験で誤投薬がいかに頻繁に起こりしかも認識されないか。</p> <p style="text-align: center;">某治験において 週一回注射、対照薬では血中抗体が出来る。 治験に参加した半数以上の施設で 抗体検査によって誤投薬が判明、治験中止。</p> <p>2. 一施設30例以上でなければ国際治験の依頼は来ない。 グローバル参加を言うならそのような施設を育てねばならない。</p> <p style="text-align: center;">グローバル治験のプランナーは一施設多数例なら 治験の質、経済性が良いと知っている。</p>

いました。抗体ができたなら誤投薬がすぐに判りますから、その瞬間、患者さんは脱落中止となったのです。誤投薬が多く施設で起こった事例ですが、検査なしでは誤投薬に気がつかれないのも怖ろしいことです。私はその時参加していなかったのですが、当科では将来とも絶対に間違いを起こすまいと誓って、反省の材料とした訳です。

実はこれを12月の臨床薬理学会総会で発表しましたら、その後で「今の日本の治験はすごく進歩しているから、そんなことが起こるはずはない」という意見を言う方がありました。「そんなことが起こるなら治験の大前提が狂うではないか」とも云われました。大前提が狂うのはその通りなのですが、だからといって「起こってない」とは言えないのです。一般臨床で誤投薬がゼロではない時に治験だけは起こらないというのは希望的観測です。確かにあるのです。注射は毎週投与ということで回数が多いので特に間違いやすいのです。1,000例をやると、2年間では10万4,000回打つこととなります。国鉄の信号見落としの統計がありますが、10万回だと間違いなく間違いは起こります。ですから、性善説に立たずに、必ず間違いが起こるはずだということで、起こることを予測しておいてまた防止するシステムを整えなければ対策にならないのです。もう一つ誤投薬が起こりやすい条件ですが、プライバシー保護ということで、薬剤の外箱に患者氏名も書かないように、患者リストも表に出してはならないと勧められています。これが誤投薬の誘因になります。イニシャルだけを表示しますが日本人はイニシャルが三つありません。ミドルネームがありませんから2文字です。たとえばSKというイニシャルで、22組の4番と23組の4番にSKがある場合、間違いのもとになります。これは、欧米との相違の一つです。誤投薬が起こっても二人でやり違えた場合には施設側も気づかないままということが起こります。臨床でよく起こるのは薬剤を詰め終えた注射筒を2本並べておいて左右を間違えるというケースです。多忙の時に起こりますが臨床では症状が出たところで気がつきます。治験では誰も気がつ

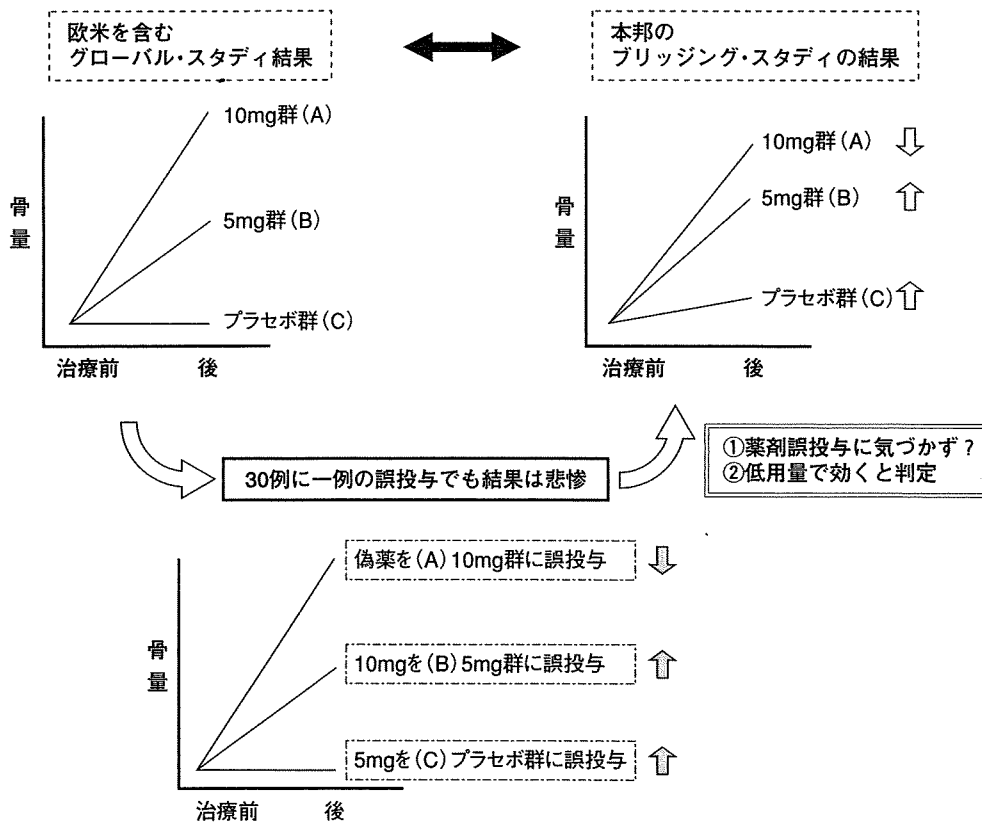
きません。いざデータが出たときに、最大の損をするのはだれかというと依頼者です。最終の結果が出たところで国際的な結論に反するとんでもない結果に依頼者が驚くこととなります。たとえばFig. 3に示すように欧米で、10mgと5mgとプラセボの「それぞれの群で有意差が出ている」というときに、まず日本では「プラセボでなぜか治療反応が出ていること」が目立ちます。プラセボに実薬が投与された可能性があるのですがこれも残念ながらあまり気づかれていません。さらなる問題は10mgと5mgの群では効果が非常に近接して群間に有意差が認められないという結果が出て来ます。つまり不注意な施設がもし誤って「10単位のかわりにプラセボを打ち、5単位のかわりに10単位を打つ」とそれが少数例でも、このような誤のデータになります。原因不明のまま奇妙な結論が導かれて日本人は5mgの低用量で十分に効くと判定されます。そこで、世界中で日本人だけによく効くというとてもない結論になります。「10mgと5mgの群間に有意差がないから日本人は半分の量でいい。」実はこういう薬剤はたくさんあります (Fig. 3)。

先ほどの骨粗鬆症の薬は、日本人だけ半分で効くということで、世界98カ国のなかで、日本だけが半分の投与量です。しかし、そんな馬鹿なことにはあるはずもなく臨床で使ってみると実際に効きません。当たり前です。治験の質が低いために失敗が起こり、しかも気づかれない例です。グローバル治験のプランナーが、多数例にすれば治験の質がよくなると知っているのはどの質かと言えばこのことです。ところで私は今までに骨粗鬆症の治験を42種ぐらいいやりました。全部で同意は1,800例を超えますが、そのなかで承認されたのはわずか3つです。その3つの薬剤はどれも4年から6年前に国際治験は終了して各国で認可されていたものです。世界で96カ国目あるいは94カ国目です。これは日本の医療レベルが低いと言っているのではありません。しかし、治験と有望な新薬に関してはいまでも残念ながら「結果として非常な後進国になってしまっている」という感じがします。

Fig. 3 開発側の驚愕—欧米との相違

治験で誤投薬は極めて起こり易く、
しかも、起こっても認識されにくい。

偽薬の外見は鑑別不能、プライバシー保護による患者誤認



左上のグラフは誤投薬が起きなかった場合の容量反応である。もし本邦のいくつかの施設で実薬 10mg 群とプラセボ群を 1 回、10mg と 5mg を 1 回だけ、混同して誤投与したとする。各群の 30 例に 1 例であったとしても結果は重大で 10mg 群と 5mg 群の薬効に有意差がなくなり、5mg 群の効果がグローバル治験よりもやや高いという結果となる。日本人にはよく効くと解釈されて薬剤の適量は国際的な容量の 2 分の 1 でよいということになってしまう。「プラセボ群でなぜか効果が出る」というのは本邦の治験でしばしば認められる。誤投与では薬剤が余るはずだが、注射薬を 2 本並べていて混同した場合などでは不足が生じない。経口薬でも 2 回誤投与があると判らなくなってしまう。薬剤の管理を分担するシステムになって責任が問われる怖れから届け出ないという例も少なくないと思われる。本文中に示した誤投与例でも抗体出現で発覚するまで薬剤が余ったという報告はなかったということである。

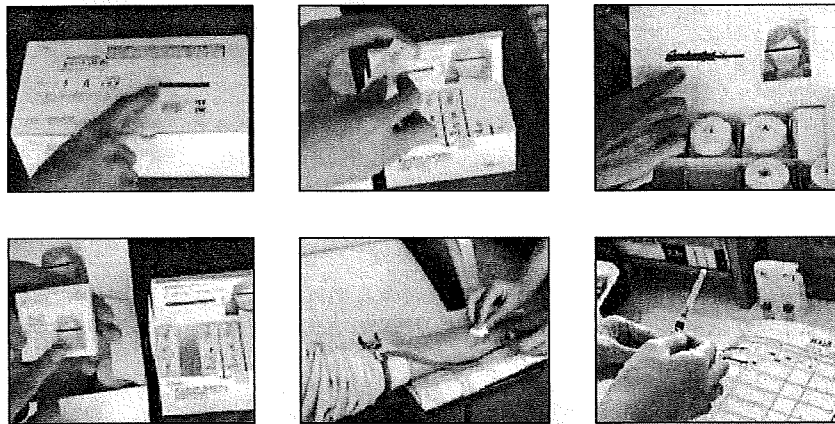
(岡本純明：臨床薬理 38 (3) 71-725, 2007 より引用)

不思議なことにプラセボの方で効果が出た例をもう一つ示します。カルシトニンという薬をご存じだと思いますが、カルシトニンはいまから3年前に「骨折に効かない」ということが治験で出ました。私はこの治験には参加しておりませんが、その実施計画では5単位をプラセボとして、100単位を実薬としています。この治験ではプラセボの5単位のほうが100単位よりも骨折を抑制するという結果が出ました。ちなみに欧米では毎日投与ですからカルシトニンは700単位をやっています。5単位が効いて、100単位が効かずに、700単位が効くという結果が出た訳です。このプラセボの5単位の効果については打ち間違いがあった可能性が否定できません。もちろん断定は出来ませんが、その可能性も考えてこれを教訓とすべきです。

そこで、その対策についてお話しします。私はハイテクではなく、ローテクでやろうと考えました。PKとか、PDとかQCというより前に、非常に泥臭く、箱に写真を貼る。あとからはがしさえすればいい。プライバシーの侵害にはなりませんから、名前も書く。そして、あとからはぎとる。指差呼称をしる。2人で確認しる。そして注射しおわたたら、そのラベルをリストに貼り付けるという防止策です (Fig. 4, 5)。

そのような努力で、うちはたぶん日本で一番のシステムと自信を持ったのが大間違いという痛い経験を御参考にお示しします。ヒヤリハットする事件を起こしてしまいました。結論としては一歩手前で発見して防止出来ましたが他山の石として下さい。女性ホルモン関係の投与試験なのですが、対象者のうち手術して子宮のない方は、頸癌

Fig. 4 治験における誤投薬の防止—暗号に顔を持たせる



薬の外箱には被験者の氏名、および色と形の異なる標識のラベルとバーコードが貼られている。この外箱は担当者以外の者の目に触れないように管理される。治験終了後にはこのラベルは廃棄され空箱のみが返送される。内箱の裏蓋、分包された小箱、アンプルの全てに被験者氏名、認識ラベル、バーコードと顔写真が貼られており、注射薬アンプルにはそのアンプルだけに特定した移動可能な旧国鉄のタブレットに相当する認識票が貼られている。薬剤を指差呼称して確認し、注射筒に満たした後、ただちにこのアンプルから認識票を外して注射筒に貼り付け Fig. 5 に示すネックレスカードの氏名、標識ラベル、バーコードと照合する。注射終了後、注射筒からタブレットを外して原簿に貼り付ける。

(岡本純明：臨床薬理 38 (3) 71-725, 2007 より引用)

の予防のための黄体ホルモンをやる必要がなかったのです。そのほかの子宮がある方には黄体ホルモンと一緒に投与する治験でした。

ただ「子宮がない方にあげる薬の箱」の中に、投与はしないけれども黄体ホルモン剤を保存していました。紛失を怖れたためです。「この人には黄体ホルモンをやらない」ということは表示しており

ました。また、この頃には治験薬だけのために多額の費用をかけてバーコードも導入しまして、当科では誤投薬を起こすはずがないという、いささかの自信も持っておりました。しかし慢心したところに穴があったのです。7段階のチェックのバリアーを越えて最後の最後、事務も確認して、患者さんに渡した段階で、患者さんが「今日はいつ

Fig. 5 治験における誤投薬の防止—カードとバーコードの導入



過誤の防止には多大な費用を要するバーコードの導入

(岡本純明：臨床薬理 38(3) 71-725, 2007 より引用)

もより一つ薬がたくさんあるんですね」と言われたところで、「ええっ」と気がつくことになりました。

もちろん患者さんには謝罪し、治験委員会にも届けて陳謝し私を含めて減給処分をして再発防止を致しました。私が「これほどの恥辱があるか」と地団駄を踏んで叱るものですから薬剤師や師長さんが涙を流していたのを今でも思い出します。しかし、この事件の最大の教訓はシステム管理者の私の「知恵が足りなかった」ということです。「投与することのない補助薬を同じ箱に残したのが間違いのもと」です。補助薬を投与しないのなら初めから別の場所に保管すべきでした。またバーコードのおかげで投与する薬では「何時何分に誰が投与してリストと照合して誤がない」と出のですが「投与しない薬」のチェックは盲点でした。投与しない補助薬の件をインプットしなかったら警告が出るはずがありません。システムの不良です。一步手前で患者さんの一言で防止出来ましたが、やはり間違いを起こしたのです。

一般の医療ではこれだけヒヤリハット、誤投与、あるいは誤った手術ということが言われているながら、治験だけは「まさかそんなことはない。いま間違いなしに進行している」と言われます。私は、それはとても信じられません。また誤投薬ではありませんが、「患者さんは必ず治験薬を飲んでいる」というのも、非常な性善説に立っていますが、そんなことはありません。たとえば骨粗鬆

症の薬について、市販後に調べると患者さんは1カ月で2割は飲んでおらず脱落しているという報告があります。6カ月ではなんと5割が服薬を中止しています。治験薬の場合に全員が確実に飲んでいているというのは本当でしょうか。実薬の方だけ「被験者が何かを感じて飲んでいない」ということは起こり得るのです。低用量で日本人には効くという陰にはそういうこともありそうです。治験中に何とかこれを検証出来るシステムを考える必要があると思うのです。

3. 良質な治験をめざして

さて、その後の国際治験に入るための状況ですが、残念ながら日本の治験の環境は国際治験依頼者の希望に逆行しています。すなわち少数の専門施設で多数例をやるのではなく全く逆の少数例多数施設でやる方向に進んでいるのです。グローバル治験参加は益々困難となる方向に向かいつつありますが、学会では特に問題になっていません。製薬会社はコストが削減できたと喜んでいますが、しかし本当にコストの減少なのかこれでいいのかと思います (Table 2)。つまりSMOやCROがたくさんできて、その経営危機から激しい値引き競争になっています。たしかに速度は上がりました。ところが、1施設当たりでは少数例になっています。どこでも良いから参加に手を挙げる施設に3例とか8例の少数例を頼む、それを100施設

Table 2 しかしその後、治験環境は逆行

<p>グローバル治験参加は不可能の方向へ。</p> <p>SMO 経営危機で安値競争。速度は上がったが一施設あたり少数例の多数施設を集めた治験へ。</p>
<p>すなわち安価だが、悪い質へ。 国際競争力もお弱まっているが、 学会においてさえ、その現実の 認識は低い。危機感の欠如がある。</p>

集めて、スピードが上がりましたと言うところで、しかしその施設は、初めて治験をやるところも多く、専門性もないのです。例えば骨粗鬆症には興味がないが治験には参加する施設も多いのです。それでは良質の治験はかなり困難でしょう。慣れるまでは間違いが起きますが、少数例ではなかなか習熟しません。先ほどの誤投与は最悪の逸脱ですが、その他の脱落や逸脱が少数例施設では非常に多く起るのです。脳代謝性賦活剤のように専門施設ではきちんと有意差が出たのに市販後治験では差が出なくて消えていった事例もあります。もちろん薬剤の種類にもよりますが専門医でなければこういう長期の大規模治験への参加は無理ではないかと思っています。先ほど遠藤教授が専門医としておっしゃっていましたが、その意見に賛成です。

すなわち安価だけれども悪い質のほうに行っていて、コスト減少という錯覚があります。国際協力もなお弱まっている現状です。しかし臨床薬理学会の演題を見ていると、どうもその危機を認識しておられないのではないかと思います。くり返

し言いますが、既に10年前の本邦の治験のガイドラインには「治験の1群で10例以上できる施設が望ましい」と書かれておりました。少なくとも1施設30例以上でなければランダム化さえ不良となり良質の治験は出来にくいし国際治験の依頼も来にくいのです。グローバル参加を言うなら、30例以上出来る施設を育てなければなりません。経験的に30例のエントリーにはその5倍の150例の治験パネルが必要です。治験パネルというのは、治験が骨粗鬆症薬であれば骨粗鬆症の患者さんが何人いるかということです。それこそが施設のパワーであり、スピードを達成できる要素であると思います (Fig. 6)。

私は今から14年前には大学病院で治験をやっておりましたので、その経験からの対策案を述べさせていただきます。大学で内分泌外来をやっている時に週に1回の外来で骨粗鬆症の12例の治験をやったことがあります。ところがその数でなんと一施設あたりでは日本一の症例数になって賞められてしまいました。たったの12例で日本一の症例数ということが1990年代には2回ありました。しかし

Fig. 6 一施設 50 例以上でなければ国際治験の依頼は来ない

グローバル参加を言うならそのような施設を育てねばならない

経験的に 100 例入るためにはその 5 倍の 500 例の治験パネルが必要

カルテ番号	氏名	性別	生年月日	試験 開始日	試験 終了日	NO	測定日	測定値 mg/dl	2010年 測定値 mg/dl	差 mg/dl	骨密度 T値	骨密度 Z値
1				74	77	01.371	2001/11/7	133.3	130.0	-3.3	14	14
2				83	86	01.334	2001/11/30	129.4	132.0	+2.6	14	14
3				60	62	01.330	2001/7/27	133.3	130.0	-3.3	13	13
4				68	71	01.323	2000/2/26	140.5	130.0	-10.5	13	12
5				72	74	01.408	2001/3/27	144.7	133.0	-11.7	14	12
6				71	75	01.440	1998/12/28	134.7	142.0	+7.3	12	12
7				77	79	01.452	2001/6/28	131.4	133.0	+1.6	13	13
8				75	79	01.461	2000/2/10	141.0	130.0	-11.0	12	11
9				71	73	01.420	1996/2/5	144.0	132.0	-12.0	12	11
10				81	82	01.464	1998/6/16	133.1	140.0	+6.9	12	11
11				84	85	01.294	2001/6/7	147.2	133.0	-14.2	14	11
12				86	72	01.423	1995/7/18	134.5	132.0	-2.5	11	11
13				84	89	01.407	1998/3/16	139.5	134.0	-5.5	14	10
14				73	77	01.490	2002/6/7	138.2	132.2	-6.0	10	10
15				85	88	01.306	2000/1/5	140.5	130.0	-10.5	12	10
16				83	89	01.442	1992/3/1	140.5	130.0	-10.5	14	10
17				79	79	01.449	2001/5/18	142.0	132.0	-10.0	12	10
18				81	70	01.368	2000/1/20	146.4	134.0	-12.4	12	10
19				76	77	01.434	2001/11/27	137.4	140.2	+2.8	11	8
20				75	80	01.432	1998/11/20	135.0	130.0	-5.0	12	8
21				85	85	01.378	1997/3/8	137.5	140.0	+2.5	2	2
22				77	81	01.351	1997/3/16	135.2	135.0	-0.2	12	2
23				83	78	01.312	2000/3/16	141.0	130.0	-11.0	2	2

治験パネル = Power = Speed

現実には12例であっても週1回の外来で診るのはものすごく大変でした。今は開業しておりますので午前と午後で、日曜祝日もやっていますので、ひと月に4コマの大学時代に対してその13倍以上のコマ数です。月に58コマの時間があります。12例÷4×58コマ=174例・コマとなりますが実際には月に280例をやっても大学時代ほど忙しくはありません。院内のCRCも非常に多く育ちました。そうすると、6年間で1,380例と書いていますが、いまは1,800例を超えた治験を行っています。1治験最大数104例をやっても、たいして響くことはありません (Fig. 7)。

ですから、まず大病院でも週に数十例をフォロー出来るシステムを作らなければいけないと思います。大病院に専門医師がその分野に1人いたとして一週間に約12コマの全部の外来をやることは無理でしょう。できない部分を、分担医師に頼んであとの11コマをやってもらいます。エントリーのところだけは治験責任医師がやるけれども、あとは分担医師を配置する。そういう治験をしない限り、大病院の専門家による一施設30例を超える治験ができるはずがありません (Table 3)。専門家は大病院にいます。大病院で多数できるようにすべきですから、研究者のインセンティブを

Fig. 7 発表者自身の骨粗鬆症治験経験の比較

大学外来 (1992年)							個人クリニック外来 (2002年)								
	月	火	水	木	金	土	日		月	火	水	木	金	土	日
午前					☆			午前	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
午後								午後	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
週1回		8時間/月					週13回		224時間/月						
医師数		1人					医師数		1~6人						
院内CRC		0~1人					院内CRC		14~15人						
治験経験数		80例/12年					治験経験数		1,380例/6年						
1治験の最大症例数		12例					1治験の最大症例数		104例						

週一回の外来で100例出来るはずがない

Table 3 治験の国策 = 衰亡してよいのか?

● 専門家でなければ「質の良い治験」は出来ない
 専門家は大病院にいる = 大病院で多数例出来るようにすべき

- ① 研究者の Incentive を!
- ② 専門家を雑用から解放!
- ③ 分担医師のサポート体制!

- ① 大学の外来を毎日、朝夕に
- ② 自前の分化した専門のCRCを育成

「小規模専門施設のほうが大規模治験の施行には有利」
 欧米のように大学、大病院に小規模付属専門施設を作る。

小規模治験専門施設に十分な資金を出し多数例、短期でやる方が
 脱落、不適少なく良質治験となり多数施設でやるより遙かに経済的!

上げるべきです。安価でやれと言っても、専門家は当然、そのコストでは別の研究をした方がよい、とても出来ないと答えます。また多数例治験を完了した場合、その少数施設の専門家を治験報告論文の共著者にすることも重要と考えます。治験を成功に導くという学問的業績を評価することは科学を重んじる専門家にとっては何よりのインセンティブでしょう。コストをかけなくとも、行政が治験専門家の地位の改善や正当な評価と顕彰に努めれば治験の質は著しく高まることになると思います。質の悪い治験になれば結局は依頼者のコストに何倍にもなって、はね返ります。最近治験委員会についても少数例多施設でまとめてやる方がスピードが上がり安価に出来てSMOの経営にも良いと推進する動きがあります。しかしその施設の状況をよく知らない治験委員会のチェックが適切に機能するでしょうか。治験委員会は本来各施設にあるべきで、その質が落ちて依頼者のコストは激増します。

治験施設の倒産などを考えるとリスクの回避には少数例多施設でやる方が良いというところでもない多施設弁護論まで出ています。しかし「質が落ちて結果不良」というリスクのほうがよほど怖いと知るべきです。欧米の依頼者は良質の治験にはコストがかかることを知っています。専門家を雑

用から解放して、自前の専門のCRCを育成していく。SMOもぜひ専門家を集めることができるように特化すべきです。そういうSMOでないと生き残れないくらいに行政の方でも優遇していくべきだと思います。骨粗鬆症の新薬のおかげで欧米では高齢化にもかかわらず骨折が5年前から劇的に減少し始めました。日本の骨折はまだ増加の一途をたどっています。6年遅れで世界の2分の1量の薬剤にしたために治験のコストどころではない大変な国家的な損失と患者の苦痛の増加が起こっているのです。欧米のように、大学や大病院に小規模の付属専門施設を造るような方向で、厚生労働省も機構もがんばって頂ければと思います。小規模専門施設のほうが大規模治験の施行には有利ですから、小規模の治験の専門施設にも十分な補助を出して育成して、多数例・短期でやるほうが、脱落・不適も少なくなると思います。良質な治験となり、多数施設でやるよりもはるかに経済的で、それこそぜひグローバルの依頼者から「お客として来てください」と招待状が来て、夢がかなうことになるのではないかと思います。

非常に耳ざわりなことを述べさせていただきましたが、現状を把握した一層の改革を目指したいものです。以上です。有り難うございました。

* * *

Global clinical trials in Korea



Min Soo Park

Clinical Trials Center, Yonsei University
Health System, Seoul, Korea

Gradually over the past 10-20 years, worldwide pharmaceutical companies have been experiencing difficulties in new drug development. The number of new drugs that are successfully developed is decreasing while the cost is rapidly rising and the process, especially in the stages of clinical development, is protracted. This situation drove the pharmaceutical companies to search for new strategies. One of the most evident changes is the shift in the clinical trials sites. The sites of clinical development have been increasingly redirected from core countries, namely, US, Europe and Japan, to non-core countries, such as Eastern Europe, Latin America, Australia, and Asia. These non-core countries have rapidly established themselves in terms of the basic requirements, such as infrastructure, personnel, and technology, to satisfy pharmaceutical industry for drug development; that is, they have acquired mainly the competitiveness in cost and speed of development, provided that minimum acceptable quality can be delivered.

However, there are other major factors to be considered when the big pharma's select the sites or countries where they decide to conduct clinical trials. There are three main aspects; namely, market potential, such as population, economic size and growth rate, health care system, etc., regulatory environment, such as intellectual property rights issue, market authorization, price, reimbursement policies, government policy and support for R&D, and infrastructure for R&D such as man-power, education system, investment on research, sources of fund, facilities of research institutes and hospitals, and IT, communication and other social level of infrastructure.

Quite recently, only since 2002, Korea has emerged as one of the popular countries to the big pharma's to perform global clinical trials. Does Korea satisfy these criteria mentioned above for selection of sites for global drug development? Maybe not in every aspect. Among those mentioned previously, there are a number of aspects that can be called obstacles. Population, economic size, and market share (1.6% in 2004) in pharmaceutical business may be too small to be considered influential. There are still problems in terms of intellectual property rights (IPR), market authorization, pricing and reimbursement processes. Insufficient man-power and limited investment on research also render unfavorable assessments for a candidate site.

However, as one of the newspaper articles described, 'multinational pharma's are drooling over Korean clinical trial market.' In fact, the number of multinational global clinical trials sponsored by multinational pharmaceutical companies is increasing rapidly. It was only 5 in 2000 when Korea first entered in global trials. The number increased to 17 in 2002. And in 2006, there were 95 multinational clinical trials

approved by the Korea Food and Drug Administration (KFDA), which surpassed the number of domestic trials. The reasons for the big pharma's interest in Korea may be summarized by the account given by a CEO of one of the biggest multinational pharma's, who visited Korea in 2006, described in the interview the global competitiveness of Korea based on the following analyses. Korea has competitiveness in speed, quality, and efficiency in clinical development; that is, high patient recruitment rate, low data collection failure rate, zero percentage of sites with recruitment failure, and high quality of medical staff. Korea has been participating in global trials as a diligent, hard-working, and enthusiastic member. Quite rapidly Korea has proved to the world of its capabilities and potentials. There has been a rapid increase in the number of investigators (8-9 within 2-3 years) who were named the principal investigators of global trials. They are recognized as the opinion leaders in the academic fields as well as the capable and experienced investigators who can coordinate and moderate the multinational sites in global trials. Despite being a late starter and with such obstacles that are listed above, Korea has become one of the most attractive sites for global clinical trials.

But what is the main driving force behind the changes of Korea? Concerted efforts by government, academia, and industry may be the right answer. Korean government has recently recognized pharmaceutical industry as one of the national core strategic growth engine and decided to boost the pharmaceutical industry to make it the 7th in the world by the year 2015. Among many items the clinical trials in the new drug development was considered as high value-added knowledge-based industry and one of the key areas to invest and support to achieve the goal. The Korean Ministry of Health and Welfare (MOHW), after a few years of investigation into the current problems and preparation, launched "Public Health and Medical Technology Infrastructure Development Plan" in 2004 to support "Regional Clinical Trials Center (CTC) Project" with 82 billion won fund over 10 years to come. The goal is to establish CTCs that are capable of performing, inviting, and coordinating multinational studies of international level. For this purpose, the following aspects are supported: the hardware, such as space, facilities, and equipments, and the software, such as personnel development (recruitment of experts, training and education of professionals), development of operating systems, and development of critical path research technologies. Currently there are 9 government-designated centers nationwide (Yonsei University Health System, Seoul National University Hospital, Asan Medical Center, Catholic Medical Center, Ajou University Hospital, Kyungbuk National University Hospital, Inje University Busan Paik Hospital, Chonbuk National University Hospital, and Chonnam National University Hospital). MOHW has also begun to work in detail and set aside funds for the Clinical Trial Technology and Expert Development Plan for personnel and technology development. At the same time KFDA has tried to make changes in the regulatory aspects. KGCP was totally revised according to ICH-GCP in 2001. Bridging concept was adopted in 2001. Review of Investigational New Drug (IND) application process was separated from New Drug Application (NDA) in 2002. Fast track review system was adopted in 2003. KGMP guidelines were upgraded to accommodate international standards of ICH in 2005. KFDA reinforced the quality improvement of IRB operations by standardizing guidelines concerning establishment and operation of IRB, improving expertise of members, and utilization of joint or common IRB. Currently the review process at the KFDA takes in average about 30 working days from submission to approval. And it can also be accompanied by simultaneous review by institutional IRB's. Investigative sites in Korea are accredited by the KFDA to assure the quality of the

sites based on the appropriateness of facilities and equipments, adequacy of pool of personnel to support clinical studies, proper activities of IRB, educational program on GCP for investigators, and structures and activities to manage clinical studies. As of 2006 there are 33 sites accredited for phase I studies, 90 for phase II, and 113 for phase III.

Along with the government efforts, academia and industry also joined to establish infrastructure for clinical trials and to activate multinational global trials as well as new drug development by domestic companies. Many major university hospitals invested in the setting up of clinical trials centers of their own. Even though funded in part by the government, these nine centers get the main support from their own institutions and in some extent receive contributions from regional councils and industry. These CTC's have independent spaces for clinical trials, up-to-date facilities and equipments, personnel, operating systems to support clinical studies of individual investigators, and to plan, design, conduct, analyze and report their own studies, especially focusing on early phase trials. Medical directors of the multinational companies eagerly persuaded the headquarters to bring in global trials to Korea. Leading domestic companies started to invest more funds for new drug R&D.

However, we recognize the current situation as only a starting point and a chance to really become one of the leaders in the international community for clinical drug development. We see our strengths and weaknesses, threats and opportunities. Strengths lie in the high quality medical professionals both in medical research and practice, ability of academia and hospitals to mobilize the resources to meet the needs, recognition by every stakeholder the necessity and urgency to act now to get involved in global clinical drug development, openness of the government to invite expert opinions from academia and industry, sharing of information between the responsible parties, and our previous experience of successful stories in other fields of industry, such as automobile and IT. Weaknesses are short history and experience, inadequate infrastructure, inadequate number of professionals in variety of fields, lack of in-depth quality and efficient systems to make ourselves attractive as top-notch sites, rising costs in clinical trials, limited funds, and insufficient time. The worldwide recognition of the importance of participating in global trials has triggered many non-core countries like China and India to gear up their efforts to meet the international standards in clinical development. With the enormous human resources, cheap workforces, and government initiatives, among many these two countries are slowing absorbing worldwide global clinical trial markets, possibly acting as threats on our ends. However, at the same time, now is the critical time for us to turn things to opportunities. Being more reliable, showing excellence in performance, keeping the commitment, achieving competitiveness in quality, speed, and productivity, more actively interacting and getting more deeply involved rather than just participating in clinical development process as well as promoting ourselves, we can make the difference.

* * *

Global clinical trials in China

— Antihypertension drug : Phase I clinical trials in China —



Pei Hu

Clinical Pharmacological Research Center,
Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

With the growth in the living standard of the Chinese people, the population suffering cardiovascular disease increasingly grows in number. China has higher cardiovascular disease mortality rates and deaths from cardiovascular disease made up 40 percent of the total deaths in China in recent years, higher than in Japan, the United States and some European countries. China now has 130 million people suffer from hypertension and the figure is growing at a speed of 3 million per year.

The present paper would like to give some information about the new drug evaluation system such as Clinical Research Institution in China. As an example, the paper revealed two Pharmacokinetic Studies for Antihypertension Drug that conducted at Phase I Unit, PUMC Hospital, Valsartan from Novartis and Olmesartan medoxomil (CS-866) from Sankyo.

Valsartan is an angiotensin II receptor antagonists. Valsartan is used alone or in combination with other medications to treat high blood pressure. It is also used to treat heart failure in people who cannot take angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. This May, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved two new, higher dose formulations of the high blood pressure medication Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) : 320 / 12.5mg and 320 / 25mg. The approval of the higher strengths of Diovan HCT provides more options to help physicians more effectively manage their patients' high blood pressure. The new formulations of Diovan HCT will be commercially available by early June 2006. The result of PK study conducted in PUMC Hospital showed lower system exposure compared with Caucasian at same dose level of Valsartan. It would be help for Chinese physician for using higher dose of Valsartan in Chinese hypertension patients.

A pharmacokinetics, safety and tolerability of both single and multiple oral doses of Olmesartan in healthy Chinese subjects was carried out in 2005. Olmesartan medoxomil (CS-866) is a new orally active angiotensin II receptor antagonist that is highly selective for the AT1 receptor subtype. Olmesartan medoxomil (10-40mg) has been shown consistently to achieve significant reductions in both systolic and diastolic blood pressures in human studies. It is an effective and well-tolerated agent with a long duration of action, allowing once-daily dosage in the treatment of hypertension. The results showed that CS-866 was well tolerated by Chinese healthy subjects at dose of 20mg. The pharmacokinetic profile of Chinese subjects was similar to those of Japanese and Caucasian at dose of 20mg.

Overall Conclusions was made as follows.

Many Phase I trials for new hypertension drugs has been studied in China

- * Tolerance: experienced
- * PK: experienced
- * PK/PD: less experienced
- * Population PK: less experienced
- * Special population PK: less experienced