

国府台病院での国際共同治験の経験を通じて

国立国際医療研究センター国府台病院
精神科医長・治験管理室長
榎本 哲郎

クロザピンは、海外で新薬として承認された時期と比べて、日本で承認されるまでに長い年月がかかった向精神薬の代表である。

クロザピンは抗精神病薬として1969年にオーストリアで最初に承認された後、ドイツをはじめ多くの国で承認された。しかし、1975年フィンランドにおいて発売後6ヵ月間で8名の死亡例を含む16名の無顆粒球症発現が報告されたことから、各国で販売中止あるいは開発中止の措置がとられた。1968年（昭和43年）から治験を行った日本では承認申請が取り下げられた。1984年に対象を治療抵抗性統合失調症の患者に限定して米国で開発が再開され、1990年に英国と米国で承認された。日本では1995年より再開発を開始した。それから幾星霜、ようやく2009年に承認された。国内臨床試験はオープン試験として行われ、症例数は77例だった。そのうち国府台病院では14例が参加した。有効性と安全性を確認するのは当然のこと、血液モニタリングや血液内科などとの連携など市販後の安全性を確保するための対策が検証された。種々の理由はあろうが、英国や米国から遅れること19年もかかって、ようやく日本でもクロザピンが承認されたのである。

日本での新薬承認時期が海外よりも数年以上遅いという問題（ドラッグラグ）を解消するためには、日本における医薬品開発を海外と同調させる必要がある。その有力な手段の一つとして国際共同治験に早期から参加することが考えられる。

国府台病院では2007年度に初めて国際共同治験に参加したが、これはアジア諸国と共同で行った治験（Asian Study）だった。この年度ではプロトコル総数26のうち3プロトコルが国際共同治験だった。2008年度からアジア以外の国々も参加する真の国際共同治験（Global Study）に参加した。プロトコル総数23のうち4プロトコルが国際共同治験だった。国際共同治験は年々増加してきており、2009

年度はプロトコル総数23のうち4、2010年度はプロトコル総数25のうち9、2011年度はプロトコル総数25のうち7が国際共同治験だった。そのなかでGlobal Studyの占める割合が高くなってきている。2012年度も、前年度から継続している治験に加えて、新規の国際共同治験が始まろうとしている。

これまでに国府台病院で行ってきた国際共同治験の対象疾患はすべて精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病）である。第Ⅲ相試験がほとんどだが、第Ⅱ相試験も経験した。ある第Ⅱ相試験では国府台病院での症例登録数が多かったことから、第Ⅲ相試験のプロトコル作成にあたり、治験の依頼者（外国の製薬会社）から日本独特の事情について意見を述べる機会を与えられた。そのときの意見が受け入れられて、第Ⅲ相試験のプロトコルは、第Ⅱ相試験のときより日本で実施しやすいものになっていた。これは国際共同治験に早期から参加した利点である。

国際共同治験には、実施に当たり面倒なことが多々あることも事実である。文化の差を意識せざるを得ないこともある。「国際共同」の仕事には、英語が共通言語として必須である。治験に必要な資料も全て英語版である。英語版から日本語版作成までに最短でも3ヶ月かかる。しかも日本語訳がうまくない。一部は理解に苦しむ日本語がある。いろいろと苦労は多いが、英語を得意としない筆者でも治験の依頼者やモニター諸氏の助力を得ながら治験を行ってきた。ある治験では、ようやく症例を登録できたと思っただけで、翌日には治験が中止になった旨の連絡が来て啞然として言葉を失ったこともあった。

しかし国際共同治験に早期から参加することが、これからますます求められていくであろう。ドラッグラグを解消し、世界に遅れることなく日本の患者が有効で安全な医薬品を使用できるように、日本における薬物療法の水準向上に寄与できるように、これからも努力していきたい。