



## 新薬臨床データの八割が捏造 背後に監督管理の問題

医薬網 www.PharmNet.com.cn 2016-09-09 来源: 经济参考报

医薬網 09 月 09 日、国家食品薬品監督局（宮本注：以下『SFDA』）による薬物臨床試験データの自主精査活動がスタートして 1 年になり、八割を超す新薬の臨床データが偽物だったことが見つかったが、その背後には管理監督段階の問題があり、薬品企業や中間機構、医師などの関連者による規律違反問題が突出していた。

ある医薬業界の人は、この調査の嵐が吹き付けるに従い、『先を急ぎすぎだ』や『一刀両断に過ぎる』といった消極論が台頭し始めた、国は、臨床での捏造ゼロを実現するまで耐え抜き、より厳格な管理監督により「悪貨が良貨を駆逐する」という医薬業界の実態を是正しなければならないと語った。

### 企業が不良反応に関する記録を欺瞞

食品薬品監督総局（以下『FDA』）による審査待ち医薬品 1622 項のデータの真実性や規範性に関する調査結果は、業界全体をして震撼せしめた（下線部分は、北京天使盛本医薬科技有限公司（CMJP）の抄訳部分です。以下同じ）。ある薬品業界の人間は、自主精査が深まるにつれ、多くの臨床試験データが、真実ではなく、規範に沿っていないということがわかり、現時点では八割超の新薬申請が、薬品企業による撤回や CFDA による『審査不合格』にされているという。

ある食薬部門従事者は、薬物の臨床試験データの多くが不完全であることが見つかり、分析データには、級差経路もなく、トレースバックできないデータまであった。企業は、予期した試験データにならないものを故意に事実を隠蔽し、副作用記録を除外して報告する等の改ざんをしていた。

『今回の自主精査の嵐が吹き荒れる前には、臨床データの捏造は業界内の公然の秘密だった。』西部地域の三級甲等医院（三甲医院）の院長は、「医薬品企業は古い薬品を勝手に組み合わせ、数ヶ所の病院で臨床試験を実施しているが、当然、その全ては、当初の想定結果に則って報告が出され、最後に CFDA により新薬として審査批准されていたのだ」と語る。『こんな薬物の研究開発方式でいったいどのように薬品の品質と安全性を保証できるというのだ。』

『臨床データ捏造による直接の結果は、薬効の差となる。』南京のある医薬品企業 R&D 責任者は、「ある臨床試験で、企業が被験者に抗糖尿病薬として国産のメトホルミンを服用させていたが、オリジナル製剤のグルコファージに取り替えたところ、服用後四週間で被験者の血糖値が下がってしまった。それまでは、被験者は国産のメトホルミンを服用していたが、血糖値は全く下がらなかったのに」と語る。

業界関係者は、「国内のジェネリック薬の大半は、オリジナル製剤のレベルに至っていない。審査通過目的で、臨床試験中のデータ捏造や（都合の良い）使用データだけを抜き取り使用することが非常に多いのだ」。国は、これに対して、今年になって、ジェネリック薬の品質と効能の一致性評価を開始し、2007 年 10 月 01 日までに批准・マーケットオンされていた全ジェネリック薬品について、2018 年までに一致性評価を完了せねばならないと要求した。うち、臨床による有効性試験や特殊な状況が存在するものについては、2021 年末までに一致性評価を行わねばならない；それまでに評価が終わらないものについては、再承認されないのだ」と語る。

信達生物制約（英文社名は『Innovent Biologics』：蘇州の企業）の俞德超董事長は、薬剤の品質と硬化の一致性評価の展開に伴い、いまあるジェネリック薬品企業の 50%以上が淘汰されるだろう。薬品の『悪貨が良貨を駆逐する』状況が好転するだろうとみている。

### 中間部分の監督管理の欠落が臨床捏造を助長

国家関連部門は、1998 年に『薬物臨床試験管理規範（試行）』（以下『GCP』）を發布、また、2003 年には改訂版を出している。記者が調べて見つけたのは、GCP 中の拘束力が強くはなく、製薬企業や中間にある機構、医師などの関連者の規定違反問題が突出していたことだ。

一部の製薬企業は、利益のために気ままにジェネリック薬を作り、臨床試験という重要且つ必須のもの

を置き去りにしていた。江蘇省の大型製剤メーカー責任者は、「以前にある製薬企業の研究開発に参画したが、実際海外で研究開発された新薬の材料をコピーバックしただけのものだった。この企業は、一週間かけて資料作成したが、六ヶ月の臨床試験をせず、あつというまに『独占的新薬』の批准文書を手に入れた。結果はというと、五つの製剤は効果不明確、国外のオリジナル製剤一つだけが有効だったが、マーケットには出せなかった。これはまさに『悪貨が良貨を駆逐する』の典型的な現象だ」と語った。

合同研究組織（CRO：製薬会社が医薬品開発の為にを行う治験業務（臨床開発）を受託・代行する企業をいう）の監督管理が欠落しており、臨床データの捏造を助長している。あるCROの責任者は、「CROは本来、第三者として現場を検査し、薬物の研究・開発、臨床、報告批准等に対し、品質の管理コントロールを行うものだが、国内のCROではそれらの検問所としての機能が欠如しており、多くの三流CROが悪質な競争を行っている。非常に多くのCROが利益目的でデータ捏造を許す元凶となっているのだ」と語る。

食薬監督部門のある法執行人は、「検査中に、本来、医師が臨床試験の主体となるのに、一部CROでは大量のアシスタント研究員を招いて、医師のすべき臨床観察やデータ採取、品質のチェックに当たらせており、これが規範に沿っていないデータや事実とは異なるデータにつながっていることを発見した」と語る。

臨床医の職業倫理が損なわれデータ捏造の門が開いた。広東省の三甲医院の主任医師は言う。「もう一つの病院のもとで、産科用薬剤の第三期臨床試験に共同参加したことがあるが、実際の手順はとても厳格なものとは言えなかった。その製剤のマーケットオンに有利な多くのデータは記録されるが、不利な臨床患者や実験データについては全て廃棄されていた。特に、同類の製剤比較試験でのデータ捏造は突出していた。『医師は本来、非常に多忙で、臨床試験などに真面目に取り組めず、このような厳格な記録を採る時間も無く、その多くをCROに任せており、オーセンシティ（原文は『真実性』）は、自然に差し引かれてしまっている』のだ」と。

臨床監督管理は薬物の監督管理体系の薄弱な部分となっている。ある業界人は、「各級の薬品監督部門は、臨床の背景には監督管理者の不足と技術チームの不足があり、長期にわたるヘビーな認証では臨床項目のプロセスの監督管理が軽んじられている。実際、マーケットオン後の薬物の臨床試験の安全有効性の評価については、監督管理がほぼされていないのだ」と語った。江蘇省の薬品監督システムのある作業者は、GMP（Good Manufacturing Practiceの略）検査チームに比べると、地方の臨床検査GCP（Good Clinical Practiceの略）チームの能力差は非常に大きい。スタッフと技術が要求されているレベルには達していないのだ」と語る。

### 消極論が監督管理パワーを弱めることに注意を！

記者の調査研究で、この一年来、薬物の臨床試験データの自主精査が行われた成果は著しく、ひとまず、広範囲にデータ捏造の状況を抑制し、一部の製剤メーカーには空前のプレッシャーを与えていることが判明した。

『昔は臨床の監督管理はほぼないも同然だったが、突然この自主精査を要求されてしまい、我々は手が回らない！』内蒙古のある製薬企業の責任者は、不満を漏らす。今回の臨床試験データ精査の嵐は『中華民国の法律で清王朝を制裁する』ようなものだ。国家の政策は朝令暮改であってはならず、今日降ろしたばかりの『意見』や『法律』で以前に行われていたものをどうこうすることはできないのだ！」と。

この責任者は、「何故こんなに多くのCRO会社が審査批准されたのか？ 何故CRO会社が提供した試験データが以前には審査を通過したのか？ 行政部門によって批准成立した臨床試験機構が何故不正なことをしているのか？一連の監督管理部門が犯した間違いはどのようにして申請者画素の大部分の責任を負わねばならないのか？」と疑問視している。『管理部門は、これらの問題を重視せねばならず、また、これらの問題について筋の通った解釈が必要なのだ。』

業界関係者は、今回の空前の臨床監督管理に関する嵐に対して、今のところ二つの注意すべき消極論が出てきていると語る。一つ目は、政策を発表するには中国の国情に合致していなければならない、現時点でイノベーションを要求する場合、あまり先を急ぎ過ぎてはならないとするもの；二つ目は、政策は一挙に軽率な処理できるものではなく、臨床データの一部が規範に沿っていないだけで、捏造ではないのであるから、その存在は許されて然るべきだ。

俞徳超董事長は、「今は、薬品領域整備における『悪貨が良貨を駆逐する』の肝心な時期となっており、尤も厳格な制度を用いて真の意味でのイノベーションを目指さねばならない。ひとたび臨床のデータ捏造を許してしまえば、必ずや『千丈の堤も蟻の一穴から』の結果になってしまうのだ。『もし、一つの企

業の嘘を許せばその他の製薬企業がみな後退してしまうのだ。だから、臨床データ捏造に対しては、これに耐え、放置しないことが必要なのだ』と語る。

実際に、米国と比較すると、中国の薬品に対する監督管理は強化が必要だ。CFDA は、もし、臨床研究データに捏造があれば、申請者が新たに提出する薬品の申請は 3 年間これを受理せず、直接的に研究に参画した責任者或いは組織が研究した臨床試験データは 10 年間この受理をしないと明確にしている。

蘇州の金唯智 (Genewiz) 生物科技有限公司の CEO 廖国娟博士は、「米国では、いったんデータ捏造が見つかった場合、製薬企業と研究開発者はブラックリストに入れられ、最後まで関連領域には立ち入れないのです」と語る。

ある業界関係者は、国は積極的に製薬企業と海外を結びつけ、製薬企業内部の監督管理体系を打ち立て、真にイノベーションを通じた革新的競争力を以て初めて国際競争の中でその地位が築けるようにせねばならないと意見した。

<http://news.pharmnet.com.cn/news/2016/09/09/453319.html>

..... 以下は中国語原文 .....

## 八成新药临床数据涉假 背后监管环节层层失守

医药网 www.PharmNet.com.cn 2016-09-09 来源: 经济参考报

医药网 9 月 9 日讯 国家食品药品监督管理局启动药物临床试验数据自查核查工作一年来，发现超八成新药临床数据涉假，背后监管环节层层失守，药企、中介、医生等相关主体违规问题突出。

一些医药界人士认为，随着核查风暴推进，“太超前”“一刀切”等消极论调有所抬头，国家应坚持对临床造假零容忍，以更严格的监管扭转劣币驱逐良币的医药生态。

### 企业故意瞒报漏报不良反应记录

食药监总局对待批生产的 1622 个药物临床试验项目数据真实性、规范性进行核查的结果在整个行业引发震动。一些医药界人士透露，随着自查核查工作不断深入，更多药物临床试验数据不真实、不规范的问题被曝光，目前超八成的新药申请被药企撤回或国家食药监总局不通过。

食药部门一位工作人员说，核查中发现很多药物的临床试验数据不完整，分析数据没有级差轨迹，有的数据没办法溯源。还有的企业故意瞒报、漏报不良反应记录，对达不到预期的试验数据进行修改。

“在这一轮自查核查风暴之前，临床数据造假是行业内公开的秘密。”西部一家三甲医院院长说，医药企业用旧药随便组合，找几个医院做临床实验，当然，都是按照预期结果出报告，最后国家食药监总局就按照新药审批了。“这种大烩菜式的药物研发模式，怎么能保证药品质量和安全。”

“临床数据造假的直接后果是药效差。”南京一家药企研发负责人说，一次临床试验，公司将受试者服用的抗糖尿病药国产二甲双胍换成了原研药格华止。没想到，服用四周后，受试者的血糖竟然降到了无法入组的水平。此前受试者一直在服用国产二甲双胍，但血糖始终降不下来。

业内人士透露，国内绝大部分仿制药都无法达到原研药标准。为了通过审评，在临床实验中隐瞒弃用数据、选择性使用数据的现象非常普遍。对此，国家今年启动仿制药质量和疗效一致性评价，要求所有 2007 年 10 月 1 日前批准上市的化学药品仿制药，应在 2018 年底前完成一致性评价，其中需开展临床有效性试验和存在特殊情形的品种，应在 2021 年底前完成一致性评价；逾期未完成的，不予再注册。

信达生物制药董事长俞德超预计，随着仿制药质量和疗效一致性评价的开展，现有 50% 以上的仿制药将会被淘汰，药品领域“劣币驱逐良币”现象有望得到初步扭转。

### 中介监管缺位助长临床造假

国家相关部门于 1998 年颁布《药物临床试验管理规范（试行）》（简称 GCP），并于 2003 年重新修订实施。记者调研发现，GCP 实施中约束力不强，药企、中介机构、医生等相关主体违规问题突出。

部分药企受利益驱动，大肆上马仿制药，临床试验这一重要必需环节被“忽略”。江苏一家大型药企负责人说，他曾参与一家药企搞新药研发，其实就是把国外新研制的创新药材料拷贝回来。这家药企花了一个星期搞材料，根本没有进行 6 个月的临床试验，竟然很快就拿到了“独家创新药”的批文。造成的后果是，国内仿制药 5 片效果都不明显，国外原研药一片就有效但进不来，是一种典型的“劣币驱逐良币”现象。

合同研究组织（CRO）监管缺位，助长临床数据造假。一家 CRO 负责人透露，CRO 本应作为第三方检查机构，对药物研发、临床、报批等起到质量管控作用，但由于国内 CRO 缺乏转入门槛，大量不良企业恶性竞争，很多 CRO 在利益驱使下成为数据造假的帮凶。“一些药企明知 CRO 作假，但考虑到 CRO 分摊了违法成本和风险，往往睁一只眼闭一只眼。更有甚者，有药企明确说，试验不通过验收就不付钱，逼着 CRO 造假。”

食药监部门一位执法人员说，检查中发现，临床试验的主体本应是医生，但一些 CRO 聘请了大量助理研究员代替医生做临床观察、数据统计和质量核查，是数据不规范、不真实的重要原因。

临床医生职业操守失范，为数据造假打开方便之门。广东一家三甲医院主任医师说，曾在另外一家医院牵头下，共同参与过某产科用药的三期临床试验，“实际操作很不严格”。很多有利于这种药上市的记录被保存，不利的临床案例或者实验数据都被抹掉了。特别是与同类药物的比较性试验，造假情况比较突出。“医生本来就很忙，临床试验不会认真做，也没有时间做那么严谨的记录，很多都是 CRO 代劳，真实性自然大打折扣。”

临床监管成为药物监管体系的薄弱环节。一些业内人士认为，各级药品监管部门普遍缺乏临床背景的监管人才和技术队伍，长期重体系认证轻临床项目过程监管，尤其是上市后药物临床试验安全有效性评价，监管几乎是空白。江苏药监系统的一名工作人员说，相比 GMP 检查队伍，地方上的临床核查 GCP 队伍的能力存在较大差距，人员和技术都跟不上当前的要求。

## 谨防消极论调削弱监管力度

记者调研发现，一年来，药物临床试验数据自查核查成效显著，初步遏制了大范围数据造假的态势，一些制药企业感到压力空前。

“以前对临床的监管几乎没有，如今突然要求自查核查，让我们措手不及。”内蒙古一家药企负责人抱怨，此次对临床试验数据的核查风暴是“拿民国的法律制裁清朝的事情”。国家的政策不能朝令夕改，不能拿今天下发的“意见”“法规”去考量以前做的事情。

这位负责人质疑，为什么这么多的 CRO 公司被审批？为什么 CRO 公司提供的试验资料以前通过了审评？被行政部门审批成立的临床试验机构为何不正规试验？一系列监管部门犯的错误为何要申请人承担大部分责任？“这些问题有待相关管理部门重视，并把这些问题的做合理解释。”

一些业内人士认为，针对此轮力度空前的临床监管风暴，当前有两股消极论调需要警惕。一是出台政策要符合中国国情，现阶段对创新的要求不能太超前；二是政策不能一刀切，有的临床数据只是不规范，不是造假，应允许存在。

俞德超说，当前是治理药品领域“劣币驱逐良币”的关键时期，必须用最严格的制度鼓励真正的创新。一旦对临床造假网开一面，结果一定是“小缝隙变成大窟窿”。“如果允许一家药企作假，那其他药企都会跟进。因此，对临床造假必须坚持零容忍，不放松。”

事实上，和美国相比，中国的药品监管仍有待加强。国家食药监总局明确，若临床研究资料弄虚作假，申请人新提出的药品注册申请 3 年内不予受理，直接责任人参与研究或组织研究的临床试验资料十年内不予受理。

苏州金唯智生物科技有限公司首席执行官廖国娟博士表示，在美国，一旦发生数据造假，药企和研发人员都会被列入黑名单，终身不得进入相关领域。

业内人士建议，国家应积极将国内药企和国际接轨，建立药企内部的监管体系，真正通过创新形成核心竞争力，才能在国际竞争中占据一席之地。