洛和会病院医学雑誌　Vol.23：22－34, 2012

総　説

忙しい毎日なのに、なぜ治験をしなければいけないのか？
－治験体制の広報化－

洛和会京都治験・臨床研究支援センター
中村　重信・寺田　博・山本　慎二・戸田　千穂・横山　美築・本田　陽子・中野　広美
榛澤　直美・舩越　真理・岩田　衣未・濱田　亜希・高橋　祥人・谷　恵美子

Why should we participate clinical trials in addition to our busy medical activities?

Rakuwakai Kyoto Clinical Trial Center
Shigenobu Nakamura, Hiroshi Terada, Shinji Yamamoto, Chiho Toda, Miduki Yokoyama,
Yoko Honda, Hiromi Nakano, Naomi Hanzawa, Mari Funakoshi, Emi Iwata,
Aki Hamada, Yoshito Takahashi, Emiko Tani

【要旨】
患者さまの治療法を豊かにするために、新しい治療を導入するには治験が不可欠である。現在、忙しく仕事をしている医師にとって、この上に治験業務を加えなければいけない理由は何だろうか？ 一つは、次世代の医療に曙光を残しておきたいという願いである。次に、他の国に劣らない医療をわが国でも行いたいという理由がある。また、治験を経験することは医師の視野を広げる。治験の方法が最近、大きく変わってきた。わが国でも、何とかして、治験への新しい関わり方をしたいと考え、様々の計画がなされているが、当院もそれに乗り遅れないようにすべきだ。そのため、他の大病院におけるような広報を当院でも計画している。治験に関わる多くの職種の人々と上手に連携していくことも必要である。最後に、治験をめぐる経済的な問題点についても紹介する。

【Abstract】
Clinical trials are essential for the introduction of new therapeutic procedures in order to provide patients a fruitful treatment. The reason should be clarified to carry out clinical trials in addition to daily hard works of doctors in hospitals belonging Rakuwakai Health Care System. As the first reason, we wish to leave a bright medical prospect to successive generations. Moreover, Japanese citizens should receive similar medical services to patients in other nations. Clinical trial might widen the scope of doctors' view. Recently, drastic changes have been introduced to methods of clinical trials. Since Japanese government has intended new plans for clinical trials, our hospitals had better match up new trends. We are now preparing a public proposal that other large hospitals in Japan have already published. Doctors are requested to collaborate with many paramedical staffs working for clinical trials. Finally, we will present an economical aspect of clinical trials.

Key words：治験、広報、治験施設支援機関、治験コーディネーター、医薬品開発受託機関
Clinical trial, Public proposal, Site Management Organization (SMO),
Clinical Research Coordinator (CRC), Contract Research Organization (CRO)

【はじめに】

「こんなに忙しい毎日なのに、なぜ治験をしなければいけないのか？」という問いかけは全くもっともである。私が医師になった頃は、夜遅くまで病院にゴロゴロしていたにも関わらず、今の若い医師のように疲れた感じはなかった。もちろん、上司からイロイロ指導は受けたが、意外に余裕があった。今振り返ると多くの恥ずかしいことをしていたが、「お医者さん」と患者さまから尊敬されていた古き良き時代であった。

そのため、忙しく、まじめに努力している今の医師に治験を依頼するのが申し訳ない気もする。けれども、心を鬼にして、お願いするのは引くに引かれぬ事情のためである。

その理由の一つは、次の世代の医師や患者さま達に迷惑をお掛けしたくないという思いである。われわれの世代で、新しい治療を創り出しておかないと、困るのは次の世代である。将来の医療のために、是非われわれの足跡を残したいものだ。

次に、他の国の患者さまより、劣悪な医療しかできていないと言われたくない。私が医師になりたての頃はアメリカや英国に比べると、確かに劣っている所が多く、英米の医療にあこがれたものであった。しかし、現在わが国は、多くの問題を抱えているものの、それなりに良くやっているといってもよいのではないか。この状態を崩さないようにしたいものである。

その目標を達成するために、医政局研究開発振興課治験推進室では早期・探索的臨床試験拠点病院を選んだ。これらの施設を軸にして、治験施設支援機関（SMO）からの情報などを基に、治験が行われるようになった。すなわち、症例数が確保できそうな施設に絞り込んで治験が行われはじめている。

それに対して、大病院では広報を通して、病院の得意分野をアピールして、治験の獲得に乗り出している。当院でも、それに乗り遅れないように広報化を計画しはじめている。その背景には、治験の経済的側面も伺える。

もう少し、要領よく治験ができないものかと考えない日はない。何とかして、治験をもっとスムーズに進める方法について、私案を提示させて頂きたいと思う。それに対して諸賢のご意見、ご叱責を仰げれば幸いと考えている。

【新しい薬を世に出そう】

私は公益法人「認知症の人と家族の会」の顧問をしている。その総会では決まって認知症の人本人が「早く認知症が治る薬を出してほしい」と切々と訴える[1)]。その声の後押しがあって、2011年3種類のアルツハイマー病の新薬が発売されるようになった。

1．日本の医師はよくやっている

平均寿命が世界一高い。これはわが国の医師が「よくやっている」証しである。とくに、脳血管障害の死亡率は著しく低下してきた（図1）[2)]。その要因に、医師による「食事中の食塩を少なくするように」との指導や適切な降圧薬投与が挙げられる。これは脳血管障害に携わる専門医のみならず、わが国の医師全体による国民のための大きな成果として誇るべき業績である。

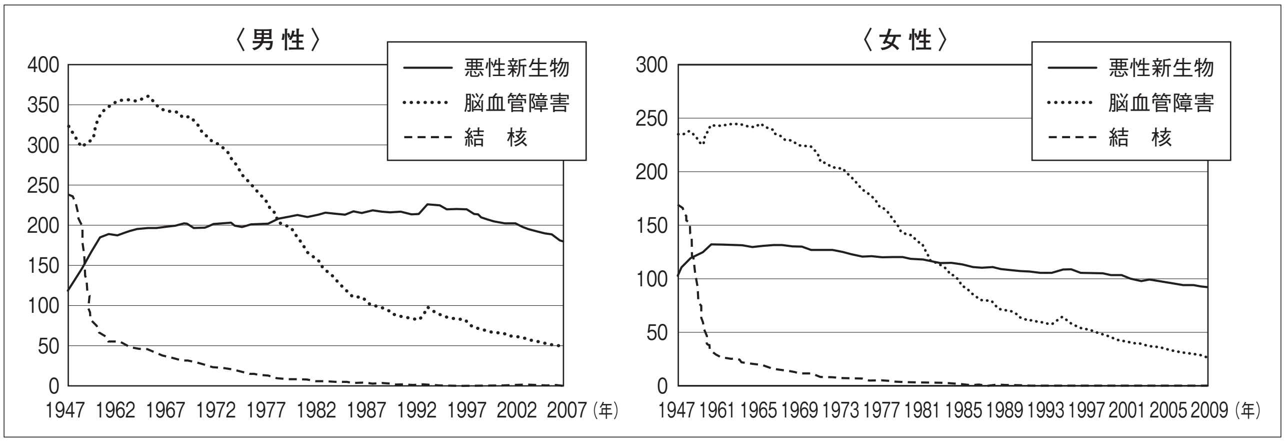

図1　性・主要死因別にみた年齢調整死亡数（人口10万対）の推移（文献2より改変した）

不治の病とされていきた結核も死亡率が1950年頃から著しく低下した。さらに、ガンですら死亡率は低下傾向を示している（図1）。洛和会音羽病院にもガンの治療を目的としたリニアックという新しい機械が設置され、ガンの延命効果について様々の研究がなされている。

アルツハイマー病のような神経細胞死という、解決が不可能ともみえる病気に対しても、医師は様々の側面から努力を惜しんでいない。認知機能を低下させる多くの病気 — いわゆる老人病の治療もゆるがせにできない。また、介護などに関わって苦労している家族などの人達に対してサポートも行っている。

多くの高齢者を抱えるわが国では、高齢者の多病によって医師による業務が飛躍的に増加している。高齢者の増加による医療費の上昇については頻繁に議論されているが、医師の業務負担増について言及する人は少ない。医師の過重な仕事量についても考慮されてしかるべきだ。

東京大学医科学研究所の上昌広教授は死亡患者数と医師の総労働時間の比を計算している[3]。医師1名の単位労働時間当たりの総死亡者数は2010年日本全体で0.33であったが、2035年には0.36に10%増加する（表1）。特に、東北、北関東でその傾向が強い。もし、欧州なみに最大労働時間を週48時間とすると、55%の負担増になるという。

高齢化による過重な労働を強いられているわが国の医師が何とかヤリクリしていることに対する社会の目は冷たい。疲れ果てた医師が犯すミスについては容赦をしないのに…。

一方、米国の遠隔地にある病院（CAHs）での医療に関する報告[4]をみると、都会の医療とは大きな差がみられる（表2）。米国は広い国土のため、遠隔地と都会との差は大きいようである。そのため、急性心筋梗塞、心不全や肺炎による死亡率もCAHsで都会より有意に高くなっている[4]。

1997年連邦予算均衡法（Balanced Budget Act）がClinton大統領の下で成立し、遠隔地で入院施設のない人のためにCritical Access Hospitals（CAHs）が設立された。25床以下の病院が35マイル（56km）以上離れて存在しなければいけないという条件があり、わが国では想像できないような環境である。

また、米国のレジデントの生活も決して楽ではない。QOLが悪く、燃え尽き状態の人が多く、経済的にも恵まれていない場合も多いと報告されている[5]。それでも、臨床研究や治験を熱心にやっている人も多いようだ。

英国では国営医療制度（National Health Service）が経済を圧迫するという理由からThatcher首相は大幅な医療費削減を断行した。その結果、医師の自殺率が急増したため、Blair首相は手直しせざるを得なくなった。このように、欧米でも医療は頭の痛い問題なのである。

2．新しい治療薬の恩恵に感謝しよう

図1に示した結核や脳血管障害による死亡率の低下は抗結核薬や降圧薬のお陰であることに違いない。ガンを治療する薬も現在、精力的に治験が行われ、その成果がガンの死亡率低下（図1）として現れている。今後、ガンの治療を対象とした治験の試みも期待される。

2011年より、アルツハイマー病に対する3種類の新薬が承認された。最近承認された新薬を使用すると、さすがに患

表1　医師1名単位時間当たりの総死亡数

	2010年	2035年（制限なし）	2035年（48時間）
日本全体	0.33	0.36	0.51
ワースト5	1. 青森　0.51	1. 埼玉　0.58	1. 埼玉　0.81
	2. 岩手　0.50	2. 青森　0.55	2. 青森　0.78
	3. 新潟　0.50	3. 茨城　0.54	3. 茨城　0.77
	4. 秋田　0.49	4. 新潟　0.51	4. 新潟　0.72
	5. 茨城　0.47	5. 千葉　0.49	5. 千葉　0.69

表2　米国遠隔地病院（CAH）の特徴（文献4を改変した）

病院の質	CAH	non-CAH	P値
ICU	30%	74.40%	<.001
心臓ICU	11%	44%	<.001
心カテーテル	0.50%	47.70%	<.001
PET	2.40%	21.40%	<.001
手術設備	87.10%	97.60%	<.001
人口10万当たりの人数			
全医師	92.6	256	<.001
総合診療医	50	52.2	<.001
循環器科医	1	7	<.001
呼吸器科医	0.4	3.3	<.001

者さまの状態が良くなる。認知症の行動･心理症状に対して、仕方なく使用してきたリスペリドンなどの抗精神病薬を使わなくても治療できる可能性が出てきた。抗精神病薬によって心身ともに反応の鈍くなってしまった人が、それなりに反応してくれるのは医師として嬉しい限りだ。

また、比較的若くて、軽症の人に薬の種類を変更することによって、以前よりイキイキされる患者さまを見ることがある。苦労して治験をしてきたわれわれにとって、やはり治験をしてよかったと思う瞬間である。

関節リウマチやガンなどに対する〇〇〇マブと呼ばれる生物製剤の効果は歳をとった医師には隔世の感がある。以前は、「〇〇〇ガンです」と言われるのは死刑の宣告に等しいものであった。それが最近では、「自分にはガンの既往があります」という人によく出会う。実は、私自身もその一人である。

高血圧とか糖尿病、脂質異常症に至っては、病気という自覚がなくなる程、薬によって容易にコントロールできる状況になってきている。病気の人の数が多く、対処法が簡便なので、医師の有難みがかえって減ってきている。

一方､医療費の高騰ということで､財務省やマスコミから、赤字財政の元凶として憎しみをかっている。確かに、一部には医師側の問題もあるが、経済の仕組み、そのものに大部分の責任を負わすべきであると考えるのは私の偏見であろうか。本稿の最後に、治験の経済学について述べる。

3．効く薬は天から降ってはこない

ジェネリックという種類の薬剤がある。国家経済や患者さまの出費を減らすという観点からすると、有難い薬である。わが国でジェネリックが推奨され始めたのは財政再建を断行した小泉政権の時代である。

確かに、ジェネリックは短期展望の経済面では有効な手段ではある。しかし、新しい薬によって、患者さまの苦痛を和らげたいという、医学や薬学の原点 ― モティベーションに水を差すことにはならないかと心配している。

ジェネリック薬も、基本の薬があって初めて使用が可能になるので、最初の薬を開発した人々の努力を尊重しなければいけない。わが国は明治以来、西洋文明を取り入れて発展してきたため、文明の基礎となる技術の開発に関わる歴史が浅く、わが国で開発された薬品もそれほど多くはない。

しかし今後、わが国が技術立国を目指すつもりであるとすれば、薬の開発をさらに積極的に進めていく必要がある[6) 7)]。政府でも、2011年7月22日に医政局研究開発振興課治験推進室より、早期・探索的臨床試験拠点病院が選定された。それを表3に示す。

表3　早期・探索的臨床試験拠点病院

病　院　名	分　　野
国立がん研究センター東病院	医薬品／がん分野
大阪大学医学部附属病院	医薬品／脳・心血管分野
国立循環器病研究センター	医療機器／脳・心血管分野
東京大学医学部付属病院	医薬品／精神・神経分野
慶応義塾大学医学部	医薬品／免疫難病分野

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出を目的に、世界に先駆けて人に初めて新規薬品・機器を使用する臨床試験の拠点として、「早期・探索的臨床試験拠点」が整備された。新しい薬は天から降ってくるものではないので、自分たちの手で創っていかなければならない。

4．治験は大変だがやるしかない

今、われわれが医療の現場で使っている薬はほとんどすべて、先人たちが治験によってその有効性を証明してくれたものである。すなわち、先人が苦労して開発した薬物や医療機器のお陰で、自分たちの医療行為を進めていけることに感謝すべきである。

後に続く人達のためにも、われわれは新しい薬や医療機器を開発して、それを使って医療をする人々や患者さまに感謝されたいものである。そのためには、現場の医療の忙しさを縫って、治験への努力を行ってほしいものである。

確かに、わが国の医師の日常業務はタイトである。しかし、われわれに続く医療従事者のことを考えると、何とか時間を作って、治験に労力を割いてほしい。昨今では、医師以外の治験コーディネーター（Clinical Research Coordinator；CRC）などの人々も力をつけているので、ためらわずにCRCなどに助けを求められてはいかがだろうか？

５．治験をしていて、楽しいと思う時

治験をしていて楽しいと思う時はどんな時かと思い返してみる。まず、治験によって有益なデータが出て、それを患者さまに還元して、上手くいった時である。具体的には、今年になって3種類のアルツハイマー型認知症の薬が実地診療で使用出来るようになった。

それらの新薬を患者さまに使って、効果が現れた時は治験をやっていた甲斐があったとつくづく思う。Aさんがアルツハイマー型認知症のため、行動・心理症状として、他人に暴力を振るっていた。そのため、仕方なく抗精神病薬を投与したところ、歩行や摂食が難しくなり、介護者さんが困っていた。

その患者さまに抗精神病薬の代わりにメマンチンを投与したところ、行動・心理症状がなくなった上に歩行や摂食が楽にできるようになった。介護者さんは介護が容易になり、負担が減ったことを喜んでおられた。私も嬉しかった。

治験の経験が日常診療に役立つことも多い。治験でみられた副作用をどのように回避するかという技術が実地にも利用できることがある。とくに、高齢者では副作用が多いために、できるだけ副作用を軽くすますことも大切な技術であり、治験から学ぶこともある。

治験を通して得られた治療上の知恵やコツが患者さまに利用でき、それがうまくいった時は嬉しいものだ。薬などの使い方のknow howを治験より学ぶ機会は多い。それを日常の診療に活かすこともまれではない。

たしかに、ガイドラインのとおりに診療することは重要である。ガイドラインそのものも治験により産み出されたものである。また、ガイドラインから外れた治療をする勇気も治験より得られた経験から生まれることもある。

同じ治験を多数例経験すると、投与しているのが効果のある実薬かプラセボであるかが判るようになる。後でキーオープンしても大抵間違っていないものだ。一度、治験の醍醐味を味わってみられてはいかがと思う。とくに、若い医師にそれを望みたいものだ。

【治験の流れが変わってきた】

以前行われていた治験の有様が大きく変わってきている。私なども30年ほど以前より、治験に関わっているが、その様相の変化は大きい。久しぶりに治験をされる先生はその違いに、きっと驚かれることと思う。

１．治験をめぐる風景の移り変わり

１）今から20年前までの風景

1990年頃までは、薬品会社の人が大学や大病院に来られて、「〇〇という薬品の治験をお願いします」と依頼をされていた。その薬の効能や特徴について、詳しく、丁寧に説明して頂いた。医師の方も気兼ねなく、和気藹々とまではいかずとも、気楽に談笑している自由な雰囲気があった。

しかし、治験で得られたデータはお世辞にも「科学的」とは言えず、問題も多かった。製薬会社としては、医薬品を病院や医院で使ってもらうという売り手側の立場にあり、かなり苦労をしておられたようだ。

医師側も随分いいかげんなところがあり、本当にこれでよいのかと気がかりだった。すこし時代はずれるが、初めて体験した国際共同試験の厳しさにはショックを受けた。このPROGRESS試験についてはすでに述べた[6)～10)]。

このような状況を受けて、1997年GCP（Good Clinical Practice）が小泉内閣のもとで制定された。GCPは医薬品を臨床試験（治験）する際に守らなければならない基準である。その中で、治験責任医師や分担医師の要件、被験者の選定条件、記録の保存、逸脱事項などが詳しく述べられている。

20年ほど前までは、治験のために被験者と交わす承諾書も大変不完全であった。また、患者さまに治験の同意をとるための「同意説明文書」も、ごく簡単な1～2ページのものであった。

被験者の有害事象に関する報告の義務も20年前は極めて大雑把であった。治験終了後に総括責任医師達が相談し合って、治験薬との因果関係の有無を判定した。また、治験のモニタリングも稀にしか行われなかった。

その代わり、治験責任医師と製薬会社との交流は今より盛んで、様々の情報が交換された。薬剤の開発にかける製薬会社の熱意に押されて、治験への意欲が高まることも多かった。

そのため、治験にかかる経費も製薬会社と治験を実施する医師が大部分を使っていた。現在のように、SMO、CRC、CROに対して支払われる費用はなく、患者さまに対する交通費や謝金も20年前にはなかった。

20年前には近代以前の生産者（製薬会社）と消費者（医師）といった単純な、直接交流のパターンが治験にも当てはめられていた。顔と顔を突き合わせた（face to face）関係に

あった。現在ではその間に、多くの組織や人達が介在して、治験を新GCPに則って運営するように図られている。

２）今の治験の風景

20年前の風景について述べたが、決して20年前に逆戻りすべきだと考えているとか、昔を懐かしがって記載したわけでない。現在の治験をよりよく理解して、さらによい治験を求めて頂くためのものである。

現在の治験は後で述べる多くの人達によって支えられている。そのため、いろいろの点で戸惑う医師も多いだろう。そのために、いくつかの点に関して説明しておいた方がよいと思われる。

最近は、CRCが電子カルテを用いて被験者を探すことが多くなった。医師側とすれば、違和感に捉われる方もあるだろう。「どうして、私の診療を受けている人のことを、こんなに詳しく知っているのか？」といぶかしく思われる場合もあるのではないかと危惧している。

被験者にその治験をしてもよいのかどうか？ 治験を進める上で不適当な薬物が投与されていないか？ 年齢などの条件を満たしているか？ などの要因をCRCがチェックしている。最近の治験では選択基準、除外基準、併用禁止薬などの条件が複雑で、日常診療中で見極めるのが難しいためCRCが代わって行う。

したがって、治験を担当する医師の負担が軽くてすむ。治験の承諾に関わる事務的業務、治験薬の割付や投与、既往歴、併用薬、検査などのデータの記載、有害事象などに対する対応、被験者への交通費や謝金の支払などの仕事は大部分、CRCや治験事務局が行っている。

一方、治験が従来のように製薬会社から依頼されることもあるが、SMOなどが従来の治験の実績などを基にして、施設選定をする。治験中に、当院などの施設を訪問して、モニタリングなどをするのはCROから派遣されたCRA（clinical research associate）が通常行う。そのため、医師には治験を行っている製薬会社の顔が見え難いこともある。

1997年に新GCPが施行され始めた頃、被験者に協力費が支払われた。それが被験者に影響して、プラセボ効果が増大し、治験の有効性が怪しくなった。しかし、最近はGCPも定着してきたため、バイアスは少なくなった[6) 7)]。

国際共同治験が近年増えてきた。詳しくは次章の「グローバル化の問題」で述べるが、治験についての記載が細かい点にまで言及されている。それで、試験のプロトコールは分厚くなっている。被験者への説明文書も40ページを超え、試験のプロトコール1部の厚さが8cm以上になることもある。

被験者に同意を取るための説明が懇切であるために、上手に話すのが大変である。大部分はCRCが説明して、同意を得ているが、難しい仕事である。医師はたいてい、傍で聞いていて、所々大事な点を付け加える。

また、プロトコールの保管も狭いわが国では難事業で、何年か定められた期間、大部の冊子を保管することがGCPで規定されている。コンピュータを使って、電子メディアによる記録の保管法も検討されてしかるべきである。

モニタリングの風景も大きく変わった。以前は製薬会社の社員が病院に来て、治験のデータや有害事象をチェックすることが多かったが、最近は後に詳しく述べるCRAによるモニタリングの姿がよく見られる。

被験者に対しては以前より手厚い配慮がなされている。通院のための交通費や謝金も協力費として支払われている。また、治験が原因で副作用が出た場合には補償が受けられる。さらに、プライバシーなど人権保護に関する条項も組み入れられていて、説明文書に盛り込まれている。

３）NPO法人京都治験ネットワークの解散

2005年11月28日に発足したNPO法人京都治験ネットワークが設立の承認を受け、12月8日に登記をして開設された[11)]。現在、わが国での治験は大部分、大学病院や大病院を中心にして進められる傾向にある。

しかし、大病院を受診する高血圧や糖尿病などのcommon diseaseの患者さまと、かかりつけ医を受診する人の間には差があるように思える。大病院に通っている人は高血圧や糖尿病などの合併症を抱えていることが多いのに反し、かかりつけ医の患者さまは合併症のない人が多いようである。

大病院中心の臨床試験によって得られたデータが住民を対象とした悉皆調査による統計と異なることも珍しくはない。できれば、かかりつけ医を受診している患者さまを対象にしたナマの治験が可能ではないかと考え、NPO法人京都治験ネットワークを設立した。

当時の山科医師会長であった服部康夫先生を理事長にお願いし、山科医師会の有志のメンバーに私も加わって発足

した。事務局は京都市山科区竹鼻竹ノ街道町81-17、ホープビル2階に置いた。前洛和会京都治験・臨床研究支援センター部長の大屋荘氏が治験事務を行っていた。

最初は、いくつかの治験の依頼があり、順調に滑り出した。しかし、後に述べるようにグローバル化の問題、製薬企業の体質の変化や多業種の人達の治験への参入によって、治験の依頼が減少してきた。

治験依頼の減少により収入が少なくなり、このまま経過すると赤字経営に陥る恐れが出てきた。その要因として日本経済の低迷により、製薬会社の余裕がなくなったことが挙げられる。そのような状況に追い込まれた時に、NPO法人がどのように対応するかという可塑性に欠けていたことが原因であったと思う。

NPO法人は「官から民」へという流れの中で、「高い志」のみに重点を置く団体である[12)]。私の考えでは「高い志」は「脳の可塑性」によって初めて可能になると思われる[11)]。変化してきた環境に対応するためには、脳のネットワークを再構成して、新しい状況に備えることが必要なのだ。

形而上学的にはそのような考え方が正しいのであろうが、収支で支出の方に傾いてしまうと、ついつい慌ててしまう。そんな理由で、NPO法人京都治験ネットワークはあっさり幕を引いてしまった。本ネットワークに参加して下さった先生方や期待を寄せて下さった方々には誠に申し訳なかったとお詫びする。

ただ、私として残念なのは、大病院中心で行われている治験がそのまま、かかりつけ医で診療を受けている人に当てはめてよいのかどうかの検証を十分できなかったことである。もし、かかりつけ医の参加できるような治験の機会が与えられれば、是非参加したいとシツコク思っている。

２．治験の景色はなぜ変わったのか？

治験をめぐる風景がこのように変化してきた背景として、すでに一部述べたが、いくつかの理由が考えられる。

１）グローバル化の問題

治験がグロ－バル化したことはすでに何度か述べた[6)〜10)]。最初の頃は[8)]、恐る恐る治験をしていたし、外国から来られた責任医師には厳しいご指摘を受けた。私の所ではなかったが、連絡のとれなくなった被験者を探すために私立探偵を雇うようにと指示された話を漏れ聞いた。

このように、国民感情の上での違いが治験に影を落とすこともある。たとえば、「契約」というものに対する考え方もわが国と欧米諸国では異なる。補償やプライバシーの問題にも違いはあるが、その差は少なくなっているようだ。

言葉の問題も大きい。医師はともかく、他職種の人々にとって医学的な事象を英語で表現するのは大変な仕事であろう。外国企業と様々の問題が生じた場合、英語によって解決するのは難しいことで、現場で混乱を起こすこともある。

しかし、多数例について、効果を把握するためには、グローバル化試験が最も効率がよく、後で述べる製薬企業の経済的背景を考えると、この方法以外には将来発展の余地がないように思われる。

上記のような状態の中で、いかに効率よく治験を進めていくかという方法をわが国の医療関係者の叡智を集めて創生していくことが求められる。今まで、世界の中で取り残されてきたわが国の治験や新薬承認を他の国並みに引き上げていく必要があると思われる。

２）わが国の製薬企業の体質が変わった

1991年頃、日本経済のバブルが崩壊して以来、製薬会社の従来の薬問屋としての体質も変化してきた。その1例として、わが国最大手の企業である武田薬品工業は1781年大阪の道修町で薬の問屋業として、営業を開始した。その後、ビタミンB1製剤の開発により大きく飛躍し、現在に至っている。

ところが最近、スイスのニコメッド社を買収して、世界第10位の製薬会社に成長した。このような状況では、以前の武田長兵衛氏による家族的な雰囲気のうちに経営を進めていくことは不可能になった。すなわち、近代化した経営に切り替えざるを得なくなった。

わが国の他の製薬企業も同様に、変身を図っている。その一つが企業合併であり、海外の製薬企業も同様の道を歩んでいる。ただ、われわれとしても、合併後の会社名を覚えるのが大変で、間違えて慌てることも少なくない。

名前が変わっただけでなく、合理化が進んで、古い体質の私たちにとっては、顔が見えないという感じがする。企業とはそんなものであるのかもしれない。治験に対するスタンスも大きく変わってきた。

治験に対する製薬企業の変貌の背景にはグローバル化、

製薬企業経営の近代化のほかに、新GCPの制定や日本経済の低迷化も挙げられる。企業はできるだけ少ないスタッフを抱えていて、治験の種類によって増える業務を医薬品開発業務受託機関（CRO）に依頼することが多くなった。

また、治験を依頼する医療機関の選定に当たっては、製薬企業が直接行うことは少なくなり、治験施設支援機関（SMO）の意見を参考することが多くなった。薬剤を購入してもらう立場の企業が治験の依頼をするよりもSMOに任せる方が楽で、公平になるからであろう。

治験データの記載をチェックするモニタリングもCROなどに属する社員CRA（clinical research associate）を病院に派遣して行うことが多くなった。検査データや有害事象の取り扱いについても、製薬企業が直接行うことは少なくなり、CROに任せていることが多い。

3）多職種の人々が治験を支えている

治験には新GCPの制定以来、多くの新しい職種が参入するようになった。略語が多くて判りにくいため、個々に紹介する。

a．治験コーディネーター（Clinical Research Coordinator; CRC）

すでに、以前に何度か述べ[6) 7) 9) 10)]、洛和会の諸病院でも活躍しているので、ご存知の方も多いと思う。治験責任医師・分担医師の指導のもとに、治験業務を行う看護師・薬剤師・その他の医療関係者と新GCPで定められている。

現在、当センターには8名のCRCが常勤している。そのうち6名が看護師、1名が薬剤師、1名が検査技師である。CRCを補助する事務員が4名在籍している。全員、チームワーク良く、力を合わせて治験業務に励んでいる。

20年前は医師が行っていた、データのまとめや記録、治験のスケジュール調整、被験者のための必要経費の支払などを行っている。また、電子カルテを用いて、治験にエントリーできそうな人を選んで、主治医と相談して、治験に参加してもらうようにお願いする。

もちろん、治験のための説明文書を被験者や家族に示し、被験者が判らない所については適切に説明する。なお、小さな病院のようにCRCが不在の場合はSMOから病院へ派遣されたCRCが同様の業務を行う。

新GCPによって増大した医師たちの負担はCRCにより、大いに軽減された。外来診療の途中で治験に割く時間が短縮された。また、検査や来院など種々の予約、被験者の来院時の接待など多くの仕事をこなしている。

b．医薬品開発受託機関（Contract Research Organization ; CRO）

医薬を開発しようと考えている製薬企業の社員だけで新GCPで求められている治験に必要な仕事をすることが難しくなってきた。そこで、治験に関わる様々の仕事を医薬品開発受託機関（CRO）に代行・支援してもらうことにした。1970年代後半にわが国でもスタートして以来、その市場は急成長しているが、医薬品開発関連業務の委託の割合はまだ1割ほどである。

製薬企業が治験のために契約して、治験業務を受託して次のような仕事をCRO社員のCRAが行う。

①治験開発の立案

②第Ⅰ～Ⅲ相試験に関わる業務

③治験承認申請書など申請に関わる業務

④製造販売後調査に関わる業務

以前に紹介したような[10)]、インターネットを利用した症例報告書の電子化EDC（electronic data capture）を進めるための援助も行っている。とくに、グローバル化した治験の場合に利用されることが多い。

c．治験施設支援機関（Site Management Organization ; SMO）

米国でも以前は大きな医療機関を中心に治験が進められていたが、製薬会社の計画通りに治験は進まなかった。そのため、小さな医療機関に治験を移行することによって、治験を効率よく進められるようになった。

多くの医療機関を対象にした治験を行うには、製薬企業の社員だけでは不十分であるため、治験を実施する医療機関の業務を受託するSMO業界が発展するようになった。わが国でも同様の形で、SMOにより治験が進められている。

米国では、もともと看護師が被験者の同意取得やデータの整理をしていた。それがSMOに発展していった。わが国では1990年10月から始まったが、当初はあまり問題にされなかった。しかし、新GCPが1997年に施行されて以来、SMOの数が増えるようになった。

2003年SMO協会が48社により設立された。2007年には63社にまで増加したが、その後会社数は減って、現在40社程度である。しかし、総売上額は350億円程度で変化なく、従

業員数4,700名、CRC人数2,600名と大きな差はない。

SMOの仕事としては次のようなものがある。

①治験事務局の設置・運営に関する業務

②治験実施に関する手順書の作成の業務

③治験審査委員会に関する業務

④治験薬の管理に関する業務

⑤治験についての被験者に対する説明と同意の取得

⑥治験の実施に関する業務

⑦治験依頼者が行うモニタリングおよび監査ならびに治験審査委員会および規制当局による調査への協力

⑧症例報告書の作成

⑨治験中の副作用報告

そのほか、前述の京都治験ネットワークのようなネットワーク構築に関係した業務も行っている。すなわち、小さな医療機関にCRCを派遣し、まだ馴染みのない新GCPに沿った治験をスムーズに進めるようにする。

【他の施設も頑張っておられるよ】

1．国の治験への方針が変わってきた

ドラッグ・ラグなど、わが国の治験体制の遅れを取り戻すべく、国による新しい治験への努力がなされはじめている[7]。厚生労働省・文部科学省により2007年3月に「新たな治験活性化5ヵ年計画」が策定された。先に述べた早期・探索的臨床試験拠点病院の選定もその一端である（表3）。

しかし、拠点病院で行われる治験は世界に先駆けた先端的な治験であり、大部分の治験は日常診療と直結したものである。SMOなどが関与する中・小の病院で行われる治験も同様に大切と考えられる。

すなわち、表3に挙げられたような大病院で診療を受ける人は疾患の質の面でバイアスがかかっていることが多い。むしろ、小さな医療機関―例えば、かかりつけ医が診療している生活習慣病や認知機能障害などは単純で、コホート研究などに近い結果が得られる可能性がある。

そのため、国では次のようなアクション･プランを定めた。

①中核・拠点医療機関の体制整備

②治験・臨床研究を実施する人材の育成と確保

③国民への普及啓発と臨床研究への参加の促進

④治験への効率的実施および企業負担の軽減

⑤その他の課題

国の以上のような方策に呼応して、大病院ではすでに様々の行動が起こされている。恐らく、中小の病院においても、大病院にならった治験への対応がなされるのではないかと考えられる。

2．大阪治験ウエブの例

先に述べた早期・探索的臨床試験拠点病院をみると、東京が3箇所であり、大阪が2箇所と、京都にはない。大阪には多くの製薬企業の本社があり、新薬の開発に熱心なためかもしれない。

大阪治験ウエブは地域の治験中核・拠点医療機関を中心に、治験に関する情報を発信するポータルサイトである。2003年度に大阪府の医療機関や製薬企業、治験支援事業者などによる「創薬推進連絡協議会」が組織された。

そこでは、医薬品・バイオ産業などの振興や規制改革などの創薬推進などの方法を総合的に検討するとともに、CRCの人材育成など、治験推進のための取り組みを進めてきた。

バイオ産業を振興させるための産学官共通のアクションプラン「大阪バイオ戦略」を2008年に策定した。ファンド組成や人材育成などのバイオベンチャー支援、規制改革とあわせて、治験の促進に取り組むことが必要となった。

そのため、「創薬推進連絡協議会 中核・拠点医療機関等分科会」に参画している機関を中心とする基幹的医療機関が連携し（表4）、一元的に治験に関する情報発信を行うためにポータルサイトを立ち上げた。

表4　大阪治験ウエブ参加施設

国立病院機構 大阪医療センター
国立循環器病研究センター病院
大阪大学医学部附属病院
大阪府立病院機構
大阪府立急性期・総合医療センター
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
大阪府立精神医療センター
大阪府立成人病センター
大阪府立母子保健総合医療センター
大阪市立総合医療センター
大阪市立大学医学部附属病院
大阪医科大学附属病院
関西医科大学附属滝井病院
近畿大学医学部附属病院
大阪府医師会

大阪で、治験に関心のある製薬企業、バイオベンチャー、医療機器メーカーと情報を共有し、住民にも治験についての理解を深めることを目的とした。それにより、治験を推進し、革新的な医薬品や医療機器を作り出すことが期待されている。

大阪治験ウエブには表4で示した大きな医療機関に関する特色が簡潔に述べられている。一つの例として、大阪市立大学医学部附属病院における治験の特色を示す（表5）。

大阪市立大学では医薬品・食品効能評価センターを2005年に設立し、食品の保健機能評価のための臨床試験と医薬品・医療機器の治験の両方を実施できる体制を整備した。このセンターでは治験広報誌Futuresを毎年発行している。

そのVol. 1で大阪市立大学医学部附属病院の診療科毎の治験体制を掲載している。その一部を表6に示す。診療科の特徴、得意技、さらに所属しておられる先生方の治験の実績などが公表されている。

【当院での取り組みにご協力をお願いします】

洛和会諸病院においても、治験が行われている。しかし、時代の趨勢に沿った取り組みをしなければならなくなった。以前だと、黙っていても、治験を頼みに来られたのであるが、最近は、大阪治験ウエブのように、自分の得意の分野を公表して、SMOや製薬企業にアピールするようになった。

１．当院での治験体制を広く知ってもらうために

１）洛和会京都治験・臨床研究支援センターの近況

当センターには昨年9月寺田博部長が着任され、本年4月にCRCの岩田衣未さんと事務職員の谷恵美子さんが、5月にはCRCの濱田亜希さんが、8月には山本慎二課長が着任された。主席係長の戸田千穂さんが課長に昇任された。

治験センターの体制は固まったので、いくつかの新しい治験が開始されることになった。難しい治験が多く、CRCはじめ、皆が苦労することも多いが、何とか前進している。

表5　大阪市立大学医学部附属病院における治験の特色

大阪市立大学では、医薬品・食品効能評価センターを平成17年に設立し、特定保健用食品などの保健機能評価のための臨床試験と医薬品・医療機器の治験の両方を実施できる体制整備を行ってきました。平成18年7月には、おおさか臨床試験ボランティアの会を創設し、また、平成19年7月には、治験拠点病院活性化事業の治験拠点医療機関の一つに選定されました。治験拠点病院として治験の活性化のための治験のスピード、コスト・品質の向上に積極的に取り組み、また、最近の取り組みとしては、治験依頼者との意見交換による情報収集を基にした治験依頼者ニーズにあった業務分担の明確化、症例集積性の向上に向けた南大阪治験ネットワークの拡大、治験業務のさらなる効率化のための新たなIT化への取り組み 、モニター研修会の実施並びにリモートSDVの検討などを行ってきました。

平成22年9月には、これまでの取り組みも評価され、引き続き治験拠点病院活性化事業の継続が認められました（全国で20拠点）。治験受託実績としては、平成21年度の新規受託は36件（うち国際共同治験18件）で、平成22年度9月現在では、治験受託も良好で、新規受託に加え継続を含め108件（うち国際共同治験31件）で、国際共同治験の受託件数も国内でトップクラスの施設になりました。

表6　大阪市立大学医学部附属病院A科における治験の経験

役　職	専門分野	治験実績	
		責任医師	分担医師
教　　授	呼吸器疾患	13	3
准 教 授	呼吸器疾患	26	7
准 教 授	呼吸器疾患	1	17
講　　師	呼吸器疾患	4	12
病院講師	呼吸器疾患	0	18
病院講師	呼吸器疾患	0	19
研 究 医	呼吸器疾患	0	25
研 究 医	呼吸器疾患	0	32
研 究 医	呼吸器疾患	0	33
教　　授	呼吸器リハ	0	13
研 究 医	呼吸器疾患	0	17
研 究 医	呼吸器疾患	0	6
研 究 医	呼吸器疾患	0	1
研 究 医	呼吸器疾患	0	8
研 究 医	呼吸器疾患	0	4
研 究 医	呼吸器疾患	0	3
医　　員	呼吸器疾患	0	4
医　　員	呼吸器疾患	0	3
医　　員	呼吸器疾患	0	4

後で経済学的側面について詳しく述べるが、2010年度の実績は90,216千円で月額は7,528千円であった。2011年度の予算は年額100,000千円、月額8,334千円を目標にしている。4月からの達成額を図2に示す。

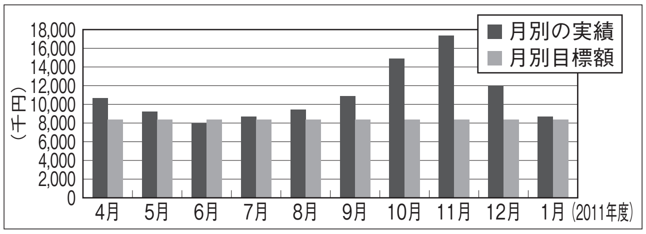

図2　当センターにおける治験の実績

ただ、この現状に甘えず、さらに飛躍していくためには、新しい分野を開拓するために、多くの専門科での治験が望まれる。そのためには、SMOや製薬企業に洛和会の諸病院の特色をもっと知って頂く必要があると考える。

2）洛和会における現行の治験

私が最初に洛和会の一員になった頃の治験と比較すると、最近は治験の数が大幅に増加している。とくに、心臓内科、内分泌糖尿病内科、呼吸器科などでの治験が増えている。本年の治験の状況についてまとめたのが表7である。ご協力いただいた各科の先生方には心よりお礼を申し上げたい。

表7　2010年に実施していた治験一覧と今後予定している治験

相	治験名	一般名	エントリー数	対象疾患	診療科
Ⅳ	CSPS2	シロスタゾール	16	脳梗塞	神経内科
Ⅲ	JASAP	アグレノックス	10	脳梗塞	神経内科
Ⅲ	SMP-508	レバグリニド	12	２型糖尿病	内分泌糖尿病内科
Ⅲ	DR-3355	レボフロキサシン	3	市中肺炎	呼吸器科
Ⅲ	ONO-1101	ランジオロール	5	虚血性心疾患	心臓内科
Ⅱ	AF-37702	テギメサタイド	7	ESA製剤治療中の慢性腎臓病患者	腎臓内科
Ⅲ	NVA-237	臭化グリコピロニウム	2	COPD	呼吸器科
Ⅲ	SUNY-2017	メマンチン	12	アルツハイマー型認知症	神経内科
Ⅲ	SCH 530348（MI）	ボチバクサール	13	アテローム性動脈硬化症（心筋梗塞）	心臓内科
Ⅲ	SCH 530348（脳梗塞）	ボチバクサール	7	アテローム性動脈硬化症（脳梗塞）	神経内科
Ⅲ	AMG162	デノスマブ	5	原発性骨粗鬆症	整形外科
Ⅱ/Ⅲ	V710	ブドウ球菌抗体	19	S.aureus菌血症・胸骨創深部感染（心臓胸部手術予定者）	心臓血管外科
Ⅲ	AAB-001（3001）	バピネオズマブ	3	アルツハイマー型認知症（軽度〜中等度）	神経内科
Ⅳ	イルベサルタン	アバプロ・イルベタン	8	軽症・中等症本態性高血圧症	心臓内科
Ⅲ	LY2062430（P3）	ソラネズマブ	8	アルツハイマー型認知症（軽度〜中等度）	神経内科
Ⅲ	SPM 962併用長期	ロチゴチン	3	パーキンソン病（L-dopa併用）	神経内科
Ⅲ	AAB-001（3000）	バピネオズマブ	1	アルツハイマー型認知症（軽度〜中等度）	神経内科
Ⅱ	K-828	バルプロ酸ナトリウム	1	アルツハイマー型認知症	神経内科
Ⅲ	OPC-262	サクサグリプチン	5	2型糖尿病	内分泌糖尿病内科
Ⅲ	Ba 679 BR	チオトロピウム吸入液/レスピマット		中等症持続型喘息患者	呼吸器科
Ⅲ	LY2062430（P3）長期	ソラネズマブ	5	アルツハイマー型認知症（軽度〜中等度）	神経内科
Ⅲ	CS-747S（MI）	プラスグレル	7	急性冠症候群	心臓内科
Ⅲ	AAB-001（3003）長期	バピネオズマブ	1	アルツハイマー型認知症（軽度〜中等度）	神経内科
Ⅲ	BI-10773		12	2型糖尿病	内分泌糖尿病内科
Ⅲ	GW685698+GW64244	フルチカゾン+ビランテロール		循環器疾患を伴うCOPD	呼吸器科
Ⅲ	ACZ-885M	カナキヌマブ	5	心筋梗塞	心臓内科
Ⅲ	CS-747S（脳梗塞）	プラスグレル	4	脳梗塞	神経内科

MI：心筋梗塞

さらに、質的にも大きく変化している。質的変化の一つは当センターに依頼される治験が実施の難しい国際共同試験に傾いていることである。第二は治験施設支援機関（SMO）が充実してきて、製薬会社がSMOやCROを介して治験を進めるようになった。最近は学会（例えば、日本老年医学会など）が製薬会社より治験を請け負って、学会主導で治験を進めるようになった。

一方、洛和会にも洛和会丸太町病院、洛和会音羽病院に加えて、洛和会音羽記念病院や洛和会みささぎ病院が加わった。さらに、洛和会音羽病院に新しくD棟が建てられ、ガンを中心とした診療が盛んに行われようとしている。

これら内外の情勢の変化を考慮して、当センターでも今後の方針を検討して行く必要があると考えている。そこで、大阪市立大学医学部附属病院で行われているような広報活動を計画している。Futuresに発表された病院の特色（表5）や各科の先生方の得意分野（表6）をできれば発表したいと思っている。

それらの広報誌を見て、製薬会社やSMOが治験に向けてのアクションを起こしてくれることを期待している。お忙しい先生方にこれ以上ご負担をお掛けすることは心苦しいが、10年先、20年先の医療を展望すると、欠くことのできない責務であるように思われる。是非、アンケートにご協力をお願いしたい。

２．他施設と協力しよう

洛和会の4病院はもちろんのことながら、他の病院や医院と協力して、治験を進めることが望まれる。先に述べたように、拠点病院（表3）にのみ頼る治験体制には問題がある。確かに、探索的な世界に先駆けたようなシードになる臨床研究や治験にはこれらの病院での結果が大切であろう。

しかし、治療ガイドラインで利用できるようなデータにはもっと一般的な患者さまを対象にしたデータが必要であろう。拠点病院の患者さまは合併症が多いとか、治療が困難であるといった特徴があるように思える。

できれば、かかりつけ医を受診しているような素直な病気を持った方々を対象としたデータも貴重だと考えられる。そのため、地域のかかりつけ医さんたちと協力した治験体制の新しい構築も期待される。

３．治験の経済学

最近、世界中の経済状態が恐慌と言わないまでも、低迷している。欧米のみならず、日本も例外ではない。そのような経済の環境の中で治験が進められている。もちろん、経済状態に左右される資本主義経済以外に基盤を求めた医療体制が可能でないわけではないが、現行の治験は経済状態から大きく外れるわけにはいかない。

会社組織である洛和会の枠内で、どのように治験を進めるかを計画するには、経済学的側面も考慮する必要がある。現在の社会、医療、洛和会が経済的ルールの上で活動しているのであるから、治験も経済的な面に触れないではおられない。

医療費のかなりの部分を占める薬品や検査・治療機器を新しく開発しようとする場合、試験によりその有効性、安全性を確かめる必要がある。その過程を治験が担うわけであるため、治験をめぐっても相当な額の資金が動く。

多くの場合は、製薬会社や医療器械メーカーから治験に際して洛和会に入金される。治験開始時に、1症例当たりいくらという値段が相場より決められる。洛和会に入金されたものの一部は治験を担当している医師あるいは医師の所属科およびコメディカル・スタッフなどに還元される。治験を行う医療従事者に無料奉仕を強いているわけではない。

被験者にも協力費が支払われる。以前は被験者に対して支払われる費用は全くなかったが、新GCP施行以来このような制度になった。制度が新しくなった当時（1997年頃）は患者さまが戸惑って、プラセボでも効いたようにしないと申し訳ないと感じて、プラセボ効果が非常に高くなったこともあった。

しかし、当治験・臨床研究支援センターの職員に対して、治験による収益は還元されない。治験に多くの被験者を参加させたからといって、特別の報奨金が支払われるわけではない。CRCはけなげに治験の可能な患者さまに治験参加を、ただひたすら呼びかけているのである。

いずれにしても年間1億円の実績をさらに発展させることは、本洛和会の経営の上では看過できないことであろう。最近、大阪ウエブなどの広報化に大学や大病院が熱心になっているのも、次世代の医療を良くするという使命のほかに経済的メリットも考慮されているのではなかろうか。

2011年に新しく3種類の抗アルツハイマー病薬がわが国でも発売された。当然、医療費は新薬の導入によって増加するが、これらの薬剤がすでに発売されている欧米諸国で経済的効果が数多くの国で研究されている。

新しい薬に必要な経費は上昇するが、これらの薬により施設入所が延期され、介護に必要な経費がより大幅に減少する。医療費は増えるが、介護費用は減少し、全体として経済的なメリットが得られる。医療費の問題も包括的に考慮することが、高齢者社会に課せられた脳の可塑性である。

【おわりに】

治験にはいろいろの側面があり、治験に携わっていると、いろいろの医療をめぐる事情が判ってくる。現在の医療は多くの難しい問題を抱えており、ブレイクスルーは大変なように思われる。その方法の一つとして、治験に関わることによって、開ける可能性があるのではないかと考えている。

近年、医療の現場では高齢者を診療する機会が急速に増えている。その際、高齢者が多くの病気を抱えており、診療による副作用が多い現状に対処するために[13) 14)]、治験の経験を活かすことができるようだ。

たとえば、アルツハイマー型認知症でも65歳未満で発症する初老期アルツハイマー病と65歳以上で起こる高齢発症アルツハイマー型認知症では臨床像、画像所見、予後、薬物の効果、介護法などに様々の違いがある。

われわれは米ヌカに含まれているferulic acidとgarden angelica根抽出物製剤ANM176®を用いて、初老期と高齢発症のアルツハイマー型認知症に対する効果を比較した。その結果、ANM176®は高齢発症の方が初老期のアルツハイマー病より効果が高いことを認めた[15)]。

治験を通じて、薬の特性をよりよく知ることができ、その薬が発売された時にも、日常臨床で役に立つ。とくに、高齢者における副作用の回避の仕方や合併症のある場合の対応が上手になる。

確かに、治験に貴重な時間を取られることはつらいが、将来の医療に役立ち、自分の臨床的スキルアップにつながり、なおかつ経済的メリットもある。一度、トライしてみられませんか？

【参考文献】

1）中村重信　他：国際アルツハイマー病協会第20回国際会議京都2004. 洛和会病院医学雑誌 16：89-95, 2005.

2）厚生労働省：年齢調整疾患別死亡率. 人口動態統計、国民衛生の動向 p. 49, 2010/2011.

3）上　昌広：2035年の医師不足に対応するには医学部新設が必要である. 日本医事新報 4553：38-39, 2011.

4）Joynt KE, et al.：Quality of care and patient outcomes in critical rural hospitals. JAMA 306：45-52, 2011.

5）West CP, Shanafelt TD, Kolars JC：Quality of life, burnout, educational debt, and medical knowledge among internal medicine residents. JAMA 306：952-960, 2011.

6）中村重信　他：治験・臨床研究の新しい展開. 洛和会病院医学雑誌 20：1-12, 2009.

7）中村重信　他：治験と臨床研究－違った角度より. 洛和会病院医学雑誌 22：1-12, 2011.

8）PROGRESS Collaborative Group：Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 358：1033-1041, 2001.

9）中村重信　他：新しい治験に向けての取り組み. 洛和会病院医学雑誌 14：1-4, 2003.

10）中村重信　他：治療は治験からはじまる－最近の治験の動向－. 洛和会病院医学雑誌 15：1-6, 2004.

11）中村重信　他：NPO法人って何？ 洛和会病院医学雑誌 17：87-95, 2006.

12）金山智子：NPOのメディア戦略. 学文社, 2005.

13）中村重信、三森康世：老年医学への招待. 南山堂 2010.

14）中村重信：高齢者のための医学・医療. 洛和会病院医学雑誌 21：1-11, 2010.

15）Nakamura S, et al.：Mixture of ferulic acid and garden angelica root extract improves cognitive function in Alzheimer patients. New Trends in Alzheimer and Parkinson Related Disorders：ADPD, ed. Fisher A, Hanin I：141-143, Medimond, Bologna, 2009.