

医療機器業公正取引協議会
第16回経営トップセミナー資料

医療と企業－臨床研究のあり方と利益相反－について

平成27年2月18日

NPO 法人臨床研究適正評価教育機構

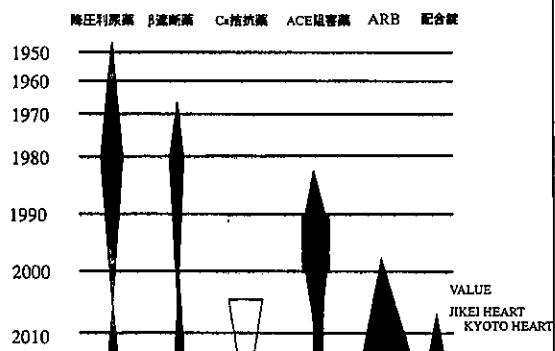
理事長 桑島 巖

経営トップセミナー

医療モラルから考える臨床研究のあり方、考え方

臨床研究論文不正事件とは

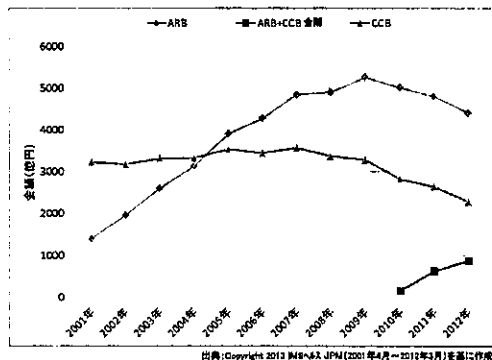
降圧薬の歴史



ARBの登場

●ニューロタン(ロサルタン)	高有製薬(現MSD)	1998年 8月
●プロプレス(カンデサル)	武田薬品	1999年 6月
●デイオバン(バルサルタン)	ノバルティス製薬	2000年11月
●オルメテック(オルメサルタン)	第一三共製薬	2004年 5月
●ミカルデイス(テルミサルタン)	アステラス/ペーリンガー	2005年 1月
●アバプロ/イルベタン(イルベサルタン)	大日本住友/塩野義	2008年 7月
●アジルバ(アジルサルタン)	武田薬品	2012年 5月

降圧薬 売上推移



JIKEI HEART STUDY

目的: 高リスクの高血圧患者に従来治療薬にバルサルタンの上乗せ効果が脳心合併症発症予防に有用か否かを評価する。

デザイン: 多施設、PROBE、3.1年追跡。

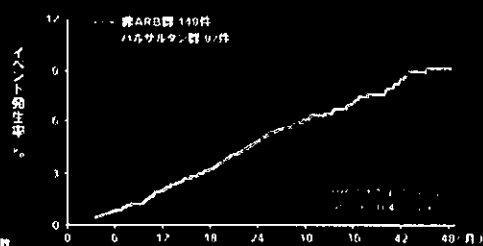
エンドポイント: 心・脳血管障害の発生または悪化

対象: コントロールされていない日本人高血圧患者3081人
治療: バルサルタンを上乗せするか、あるいは非ARBを追加するか

Lancet 2007;369:1431-39

JIKEI HEART Study

—プライマリーエンドポイント—



患者数	0	6	12	18	24	30	36	42	48
非ARB群	1,540	1,502	1,447	1,292	1,075	815	657	344	143
バルサルタン群	1,543	1,504	1,443	1,257	1,097	855	660	368	168

Mochizuki S et al; Lancet 2007; 369: 1431-39.

KYOTO HEART STUDY

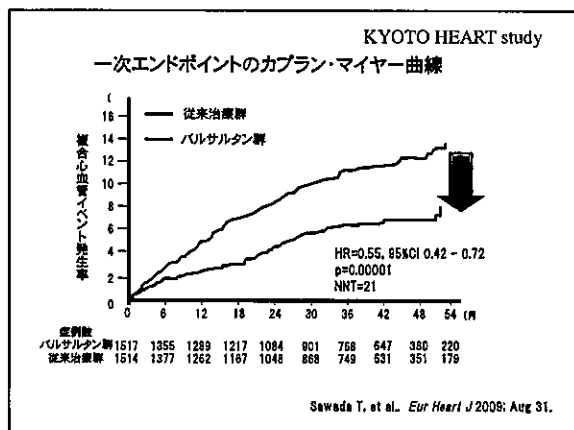
目的: 高リスクの高血圧患者に従来治療薬にバルサルタンの上乗せ効果が脳心合併症発症予防に有用か否かを評価。

デザイン: 多施設、PROBE、3.5年追跡。

エンドポイント: 心・脳血管障害の発生または悪化

対象: コントロールされていない日本人高血圧患者3031人

治療: バルサルタンを上乗せするか、あるいは非ARBを追加するか。



official comment

These "wonderful" results "were almost too good to be true"

(本当にしてはかなり良すぎる)

"I would put my mother on an ACE inhibitor, but valsartan is just good enough for my mother-in-law"

(私の母親にはACE阻害薬を処方するけど、嫁の母親ならバルサルタンでもいいかな)

(<http://www.theheart.org/article/997973.do>).

2009年日本高血圧学会(滋賀)シンポジウムで大論争

2009年10月16日開催

日本高血圧学会で国内臨床試験の在り方巡り議論白熱

KYOTO HEART Studyなどが焦点に

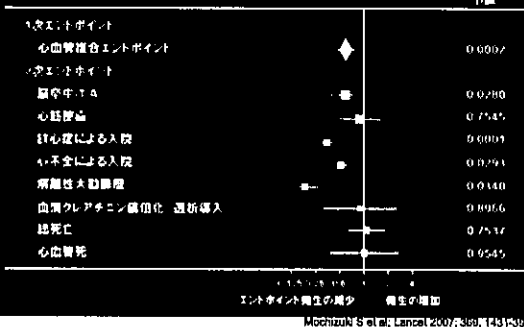
高血圧治療を巡る大規模臨床試験が日本からも発せられるようになってきた。なかにはインパクトファクターの高いジャーナルに掲載され、高い評価を受ける試験もあるが、国際的に通用する質の高いエビデンス創出に向けては、適切な試験方法の選択や試験に精通した人材育成、さらに試験を支える資金的な実態体制づくりが急務とされる。今回開催されたシンポジウム「大規模臨床試験を評価するー日本発の質の高いエビデンス創出に向けて」は、これまでの日本の臨床試験の在り方を振り返り、今後解決していくべき課題が浮き彫りにされた。セッション後半では、KYOTO HEART Studyなどを巡り、白熱したディスカッションが展開された。(なお、シンポジウムの講演要旨はMedical Tribune 11月5日号の第2部高血圧学会特設ページに収録)。



PMO法を用いた、出血イベントの少ない日本、優れたエンドポイントの決定

JIKEI HEART Study

一全てのエンドポイントの相違効果一



KYOTO HEART study
評価項目に対する治療効果

	1	2	3	4	5	6	7
一次エンドポイント	83 (5.5%)	18.7	155 (10.2%)	25.1	+	0.55(0.4-0.7)	0.00001
急性心筋梗塞の初発/再発	7 (0.5%)	1.8	11 (0.7%)	2.5	+	0.65(0.2-1.5)	0.3947
狭心症による入院	22 (1.5%)	4.9	44 (2.9%)	10.0	+	0.51(0.3-0.9)	0.0106
心不全による入院	12 (0.8%)	2.7	28 (1.7%)	5.9	+	0.65(0.3-1.3)	0.2086
脳卒中の初発/再発	25 (1.6%)	5.6	46 (3.0%)	10.4	+	0.65(0.3-0.9)	0.0149
解離性大動脈瘤	3 (0.2%)	0.7	5 (0.3%)	1.1	+	0.50(0.1-2.5)	0.8939
ASDの初発/再発/悪化	11 (0.7%)	2.5	12 (0.8%)	2.7	+	0.99(0.4-2.4)	0.8911
透析導入 血透析/レタチン置換	6 (0.4%)	1.3	14 (0.9%)	3.2	+	0.43(0.2-1.1)	0.3467
脳死亡	22(1.5%)	4.9	32(2.1%)	7.2	+	0.76(0.4-1.3)	0.3285
心血管死	8 (0.5%)	1.8	18 (0.9%)	2.9	+	0.66(0.3-1.6)	0.3712
糖尿病の新規発症	58 (5.2%)	51.6	85 (7.7%)	76.7	+	0.67(0.5-0.9)	0.0282

Sawada T, et al *Eur Heart J* 2009; Aug 31.

PROBE法の基本ルール

担当医師の主観による介入をエンドポイントに入れない

例:

心不全による入院

狭心症による心臓カテーテル検査

2012年4月 発覚

Yoshiki Yui Concerns about the Jikei Heart Study
Lancet 2012;379:e48

不自然な血圧値の一致

		baseline	achieved
Valsartan	SBP	139.2 (11) (n 1541)	132.0 (14) (n 433)
	DBP	81.4 (11)	76.7 (8)
Non-ARB	SBP	138.8 (11) (n 1540)	132.0 (14) (n 454)
	DBP	81.4 (11)	76.6 (9)
		baseline	achieved
Valsartan	SBP	157 (14) (n 1517)	133 (14) (n 1517)
	DBP	88(11)	76 (11)
Non-ARB	SBP	157 (14) (n 1514)	133 (14) (n 1514)
	DBP	88 (11)	76 (10)
		baseline	achieved
Valsartan	SBP	158 (19) (n 510)	135 (13) (n 510)
	DBP	98(13)	80 (10)
Amlodipine	SBP	158 (18) (n 511)	135 (14) (n 511)
	DBP	94 (13)	80 (10)

Effects of Valsartan on Cardiovascular Morbidity and Mortality in High-Risk Hypertensive Patients With New-Onset Diabetes Mellitus
- Sub-Analysis of the KYOTO HEART Study -

Shinzo Kimura, MD, PhD; Takahisa Sawada, MD, PhD; Hiroaki Matsubara, MD, PhD
for the KYOTO HEART Study Group

CIR J online sep 12,2012

	diabetes		Non-diabetes	
	Valsartan n=401	Non-ARB n=406	Valsartan n=1116	Non-ARB n=1108
Serum sodium mmol/L	141±13	150±16	143±41	143±13
Serum potassium mmol/L	4.5±5.0	4.4±2.2	4.5±9.3	4.3±2.2

ありえない標準偏差値！

判明！イベント数の大幅な食い違い

カルテデータと解析データに多くの不一致

DIOVAN群に少なく、対照群に多く！

カルテ閲覧可能な223例での複合エンドポイント発生例数

カルテ調査	解析データ	Diovan群	非ARB群	合計
イベントなし ⇨	あり	4	20	24
イベントあり ⇨	なし	9	1	10

223例中 34例(15.2%)に不一致

3031例中 455例(15.2%)に不一致の可能性

論文上でのイベント発生数238例(D群83例、非ARB群155例)

RISfax 2015.1.19

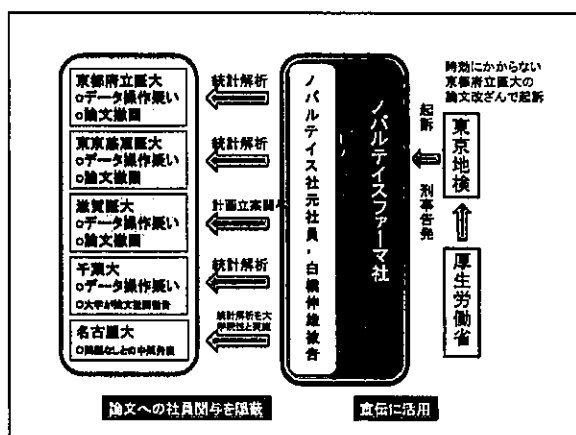
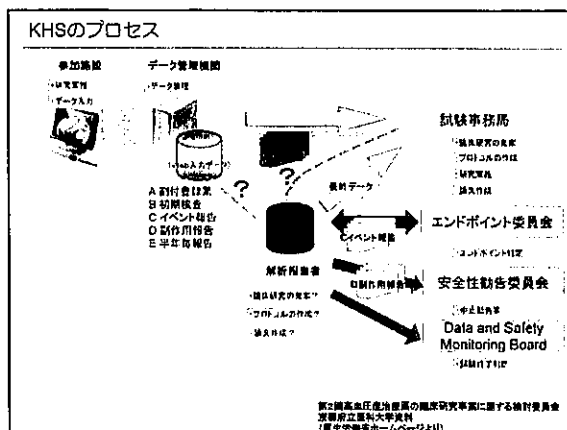
名古屋大学論文の外部調査機関報告書
追加調査で「正確性に問題あり」

ディオバン有利に、心不全4例水増し

バルサルタン群3例、アムロジピン群15例

バルサルタン群3例、アムロジピン群11例 P=0.047

カルテ確認できず、判定できない症例8例残っている。



デイオバン採用中止相次ぐ！
 バルサルタン・~~徳済~~バン製品の採用中
 き中止
 聖マリア大病院
 加賀143病院でデイオバンの東薬採用中止(2013年8月28日)
 止
 デイオバン製品を採
 伯鳳会グループ
 用中止、5病院で
 東京都済生会中央病院 デイオバン採用中止 臨床試験データ不正
 で

デジオバン問題の原因

- 研究者の知識不足
- 企業の利益優先主義
- 臨床研究実施基盤の未整備
- 双方のモラルの低下
- 医療ジャーナリストのモラル
- 専門医のモラルと臨床レベルの低さ

情報受け手側の課題

臨床試験の批判的吟味は不可欠
 日常臨床との乖離した結果には要注意。
 サブ解析結果は真の評価結果ではない。
 後付け解析に注意
 新薬の評価が固まるには5年以上要する
 スピンに要注意

デジオバン問題の利益相反と研究不正

利益相反

ノバルティス社は研究に社員が関与していたことを虚偽開示していた。

研究不正 (misconduct): ねつ造、改ざん、盗用

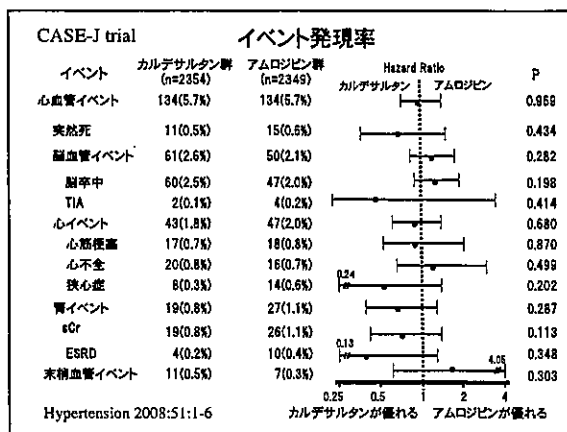
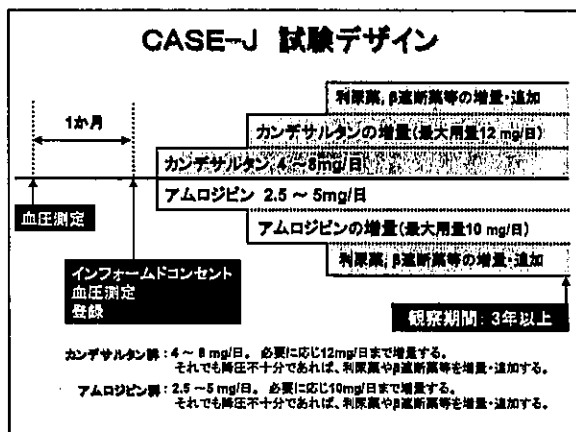
ノバルティス社が関与していた臨床研究に不正が存在した。

デジオバン論文不正事件の原因

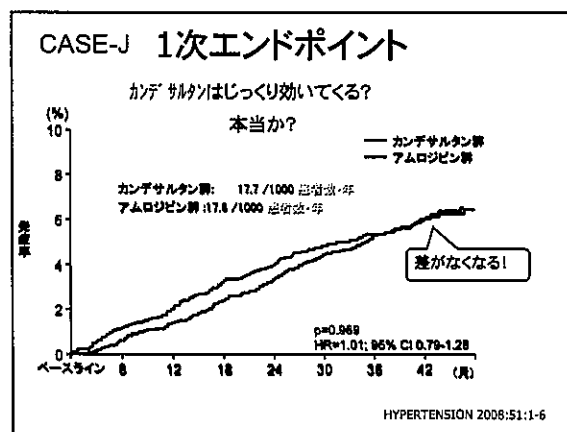
- トップジャーナル、世界的医学会での発表という栄誉。
- 教室をまとめ団結力を強めることができる。
- 論文数を増やし大学や学会で業績向上
- 企業からの寄付金により研究費が増える。

反面

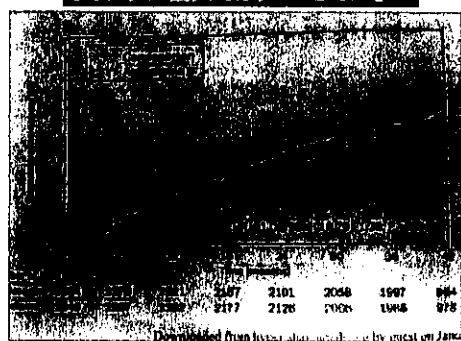
- 臨床試験に対する知識不足
- 統計学に疎い
- 企業に対する強い依存
- モラルの不足



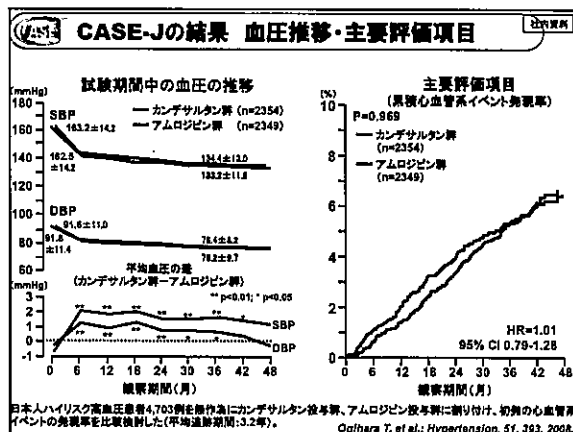
BD Furberg, CD Furberg 臨床研究を正しく評価するには(折笠秀雄監訳)より



オリジナル論文ではクロスしていない



Ogiwara T, et al. Hypertension 2008;51:393



Evidence-based Medicine

それまでの経験や実践に基づく医療から科学的根拠(臨床試験)に基づく医療へと変換させた。
→覆ることのない医療の実践

負の側面への懸念

- 批判的吟味なしに、受け入れる。
- 政策や企業の販売促進に利用される懸念



臨床試験の種類

●医薬品市販後の臨床研究＝治験

薬効試験 (efficacy trial): 最適条件下での薬効評価
二重盲検法で行われる。
GCP; 薬事法が適用

●医薬品市販後の臨床研究＝医師主導型臨床研究

有用性試験 (Effectiveness trial, Pragmatic trial):
実臨床における薬効 (effectiveness) を評価する
多くはオープン法で行われる。
GCP、薬事法は適用されない。

医師主導型臨床試験とは

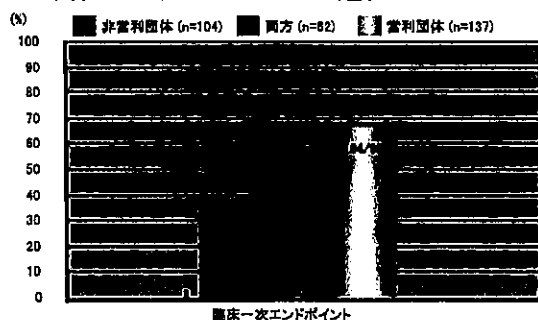
臨床上遭遇する未解決の問題について本当に
知りたいことを確認する作業

- 糖尿病に対してアスピリン投与は脳心血管合併症を予防するか？
- 少量の利尿薬は糖尿病を悪化させるか？

企業の販売促進のための臨床試験であってはならない。

- 先行品の市場を奪取するための臨床試験
- 用量を増やすための臨床試験
- ジェネリックに対抗するための臨床試験

新しい治療法が従来治療法に優れたという結果
の割合はスポンサーによって違う



Ridker PM, et al. JAMA 2006;295:2270

ほとんどの臨床試験は製薬会社の経済的支援
でおこなわれている

もし、企業が期待したよい結果がでなかった場合には・・・

- 結果を発表しない
- 経済的支援を打ち切る
- 二次エンドポイントでよいところを探しその部分を強調する
- 後付け解析や補正でよい結果がでたようにみせる
- 二次エンドポイントや後付け解析のよいところを大々的に宣伝する。

“SPIN”とは？



〔回転させる〕から転じて

主要なエンドポイントに関して、統計学的には有意ではなかったにもかかわらず、試験薬が有効であったかのように印象付ける、あるいは有意でなかったことから注意を逸らせるような報告内容をいう。

主要エンドポイントに有意差が認められなかった72の比較試験論文

「タイトル」におけるspin:	13論文(18.0%)
「抄録」におけるspin:	27論文(37.5%)
「結論」におけるspin:	42論文(58.3%)
「discussion」におけるspin:	31論文(43.1%)

Boutron L, et al: JAMA 2010; 303: 2058

情報提供における専門家の役割

- 高血圧学会の専門家たちは挙って、Kyoto Heart Study、Jikei Heart Studyの結果を講演会、雑誌、座談会などで宣伝した。
- 専門家の役割の一つは、一般臨床医に適正な専門医療情報を伝えることである。
- しかし現実には、患者よりも企業に目を向けている専門家が多い

医療と企業の様々な産学連携

- 受託研究
- 新薬/機器開発の共同開発
- 技術供与/技術指導
- 大学ベンチャー企業、寄付講座
- 労務提供
- 奨学寄付金、研究基金
- 講演会、座談会、セミナー

Conflict of Interest

ある行為が一方にとって利益になる場合に、相手方にとっては不利益になる状況を「利益相反」という。

お互いの利益が一致していない状況を、利益が相反しているという。



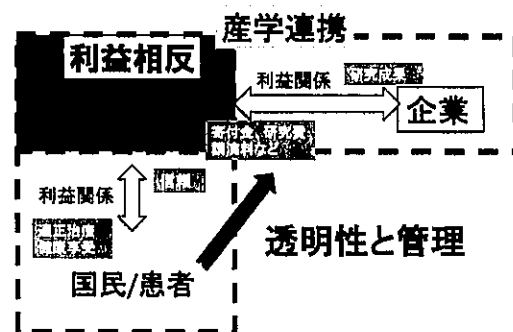
医学における利益相反とは

産学連携による医学研究が盛んになると、公的な存在である大学や研究機関、学術団体などが特定の企業の活動に深く関与することになる。

その結果、学術機関は教育、研究という社会的責任と、企業から得る研究費などの利益と衝突・相反する状態が必然的・不可避的に発生する。

こうした状態が「利益相反 (conflict of interest :COI)」と呼ばれる。

研究機関(者)と企業のCOI



利益相反の光と影

利益相反を否定しようとする

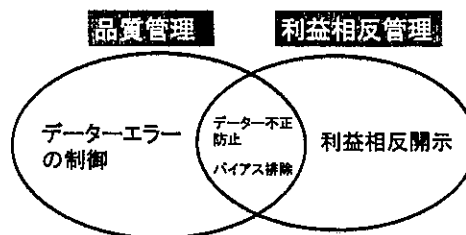
- 産学連携が進まず、新薬開発や臨床研究が遅延。
- 研究応募と研究者が少なくなる。
- 研究の社会還元が阻害

利益相反を全面的に許容し、管理が不十分だと

- 研究にバイアスが入り質も低下する可能性
- 被験者が不利益を被る可能性
- 国民が不利益を被る可能性

産学連携を推進すれば、利益相反は必然的に生じる

品質管理と利益相反管理



山崎力:日本医事新報No4671 J-clear通信37より

医師主導型臨床研究

- PROBE(Prospective Randomized Open-Blinded Endpoint)が多い。
- 複合エンドポイントの設定が多い。
- PROBE法にもかかわらず非客観的エンドポイントが設定されている。

PROBE法

Prospective Randomized Open-Blinded Endpoint)

- 患者も担当医もどちらの群に割り当てられたかが分かる
しかし
イベント委員会にはブラインドが掛けられており、どちらの群の症例かは分からない
- 被験者の同意が得られやすい。
- 保険診療の中で遂行できる
- PROBE法が適している試験もある。

今後もPROBE法でよいのか

- 日本の臨床試験はPROBE法が多く、かつソフトEPが含まれていることが多い。→ルール違反
- PROBE法は、担当医の意図的判断が入りやすい。
- 日本のPROBE法による臨床試験はpositive resultsが多い。
- 本当の我が国では二重盲検法は不可能なのか
- PROBE法は保険医療の枠内で実施可能

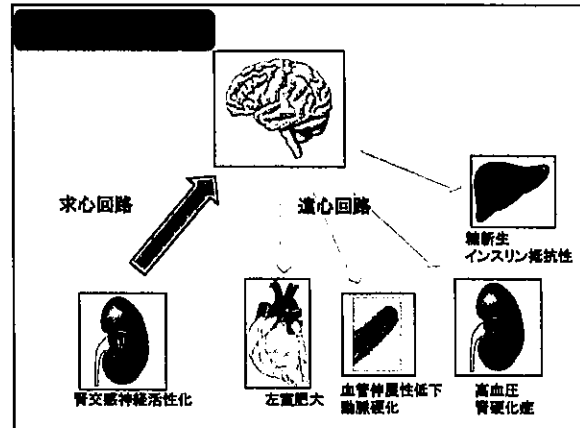
適正評価のためにはdouble-blindで行うことが不可欠

高血圧革命

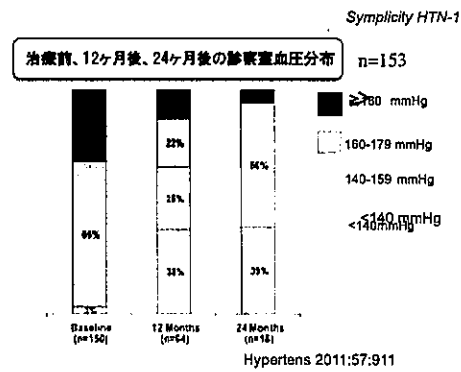
高血圧をカテーテルで治す

降圧薬は要らなくなる?

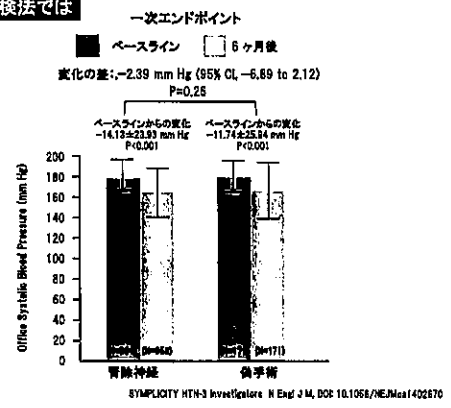
腎除神経術 RENAL DENERVATION (RDN)



カテーテルによる腎除神経術の降圧効果



ところが、盲検法では



すべて二重盲検法にすべきか

信頼性は高まる。
海外主要ジャーナルにも受け入れられ易い
しかし
費用がかかる。
保険診療下では行えない。
实际的ではない。
患者の協力が得られにくい。
協力医療機関にも受け入れられにくい。

我が国で行われた代表的な二重盲検試験

★NICS-EH National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives
心臓イベントの抑制に対するCa拮抗薬nifedipineとサイアザイド系利尿薬の効果を比較検討。

断作無断付け、二重盲検、多施設、通称期間25年、対象症例:414例

心臓イベント発生率(1000人・年)も両群に有意差は認められなかった(27.8 vs 26.8, $p=0.923$)
Hypertension, 1999; 34: 3129-33

★NICE Combi Nifedipine and Candesartan Combination
Nifedipine単剤とCandesartan併用とCandesartan単剤の降圧効果を比較

断作無断付け、二重盲検、通称期間は16週間、対象症例:258例

併用群の方が、Candesartan単剤よりも血圧コントロールおよびアルブミン減少効果が優れていた。
J Hypertens. 2005; 23: 445-53

★INNOVATION Irbesartan over Angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigator on Type2 diabetic neuropathy

微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者におけるARBテルミサルタンとイベルサルタンの糖尿病予防効果をプラセボと比較

プラセボ対照断作無断付け、二重盲検、通称期間は1.3年、対象症例:514例

Telmisartanは糖尿病予防への効果を抑制し、微量アルブミン尿を減少させた。その効果は用量依存性で降圧とは独立していた。
Diabetes Care 2007;30:1577-8

医薬品に係わる臨床試験を巡る各国の制度比較

	米国	英国	フランス	日本	
				治験	臨床研究
根拠法令	FD&C法 21CFR, 45CFR46	薬事法 EU臨床試験指令	ゲート守衛法 研究規則法 生命倫理法 EU臨床試験指令	薬事法	倫理指針
規制事項	計画書 有害事象報告 倫理審査	計画書 有害事象報告 倫理審査	計画書 有害事象報告 倫理審査 同意	計画書 有害事象報告 治験審査	計画書 有害事象報告 倫理審査
規制当局	FDA	MHRA	ANSM	PMDA 厚労省	厚労省
品質管理 (モニタリング/監査)	必要	必要	必要	必要	なし
広告規制	あり	あり	あり	あり	なし
罰則	ブラックリスト 補助金停止 臨床研究認可 取り消し	研究者に法的罰則 (罰金、拘禁)	研究者に法的罰則 (罰金、拘禁)	あり	なし

国立がんセンター附属臨床研究部を改定

医師主導型臨床試験

GCPという法的規制のもとで行われるべきか？

- 厳格になり不正の余地が少なくなる。
- 研究者も緊張感をもって遂行する。
- しかし
- 費用と労力が莫大になる。
- 遂行が遅れる
- 臨床試験が大幅に減少する可能性(英国)

**GCP(good clinical practice)
義務づけていること**

- 1.治験内容の国への届け出
- 2.治験委員会での審査、
- 3.被験者の同意取得、
- 4.国への副作用報告
- 5.製薬会社によるモニター

規制すべきか、すべきでないか??

規制絶対反対!



夜の外出禁止!



厚生省「臨床研究に係わる制度の在り方に関する検討会」

臨床研究に法規制

2014年12月

未承認薬と適用外医薬品/医療機器に関する臨床研究および、広告に用いることを目的とした臨床研究に限定。

昨今、特許切れ医薬品からの切り替えを目的とした seeding trial (種まき試験)が横行している。試験薬に良い結果が出た場合には、宣伝に用いる。少なくとも当初から宣伝目的とは明言しないので、法規制下には置かれないことになる。

**臨床研究適正評価教育機構
J-CLEAR**

- トライアル情報を公正、中立に解釈し報道する。
- 統計解析、トライアルデータの見方考え方の教育啓蒙活動。
- Annual Review of clinical trial誌の発行。
- 製薬企業職員へのEBM教育。
- インターネットでのdebate
- www.j-clear.jp/

随時、会員募集中!