

# 日本医学会

## バルサルタンの 医師主導臨床研究について

平成25年5月24日

## 日本医学会利益相反委員会活動経緯

### 平成22年(2010)

4月1日 日本医学会臨床部会利益相反委員会設置

4月20日 第1回日本医学会臨床部会利益相反委員会開催

7月15日 日本医学会臨床部会利益相反委員会ならびに日本医学雑誌編集会議(JAMJE)合同シンポジウムにて「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」(案)発表

### 平成23年(2011)

1月21日 日本医学会臨床部会運営委員会にて「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」(案)とそのダイジェスト版(案)の説明

2月23日 「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」とそのダイジェスト版の公表

8月16日「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」Q&Aを日本医学会ホームページにて公表

9月16日 「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」英訳版「The Guidelines Concerning Conflict of Interest of the Japanese Association of Medical Sciences」公表

11月16日 第2回日本医学会分科会利益相反会議シンポジウム

テーマ「産学連携における医学研究とCOIマネージメントの在り方」開催

### 平成24年(2012)

4月18日 名称を日本医学会利益相反委員会に改称

10月3日 日本製薬工業協会に加盟する会員各社へのアンケート調査を実施(製薬協より10月9日に加盟70社への周知並びに協力依頼を通知済)

11月22日 第3回日本医学会分科会利益相反会議

シンポジウム「医学研究における産学連携の透明化とCOIマネージメント」開催

### 平成25年(2013)

1月31日 第7回日本医学会利益相反委員会開催

2月1日 第1回医学関連COI検討協議会(日本医師会、日本医学会、医学部長・病院長会議、製薬協)参加

3月14日 第2回医学関連COI検討協議会参加

3月22日 「日本医学会分科会におけるCOIマネージメントの現況とその課題」と

「日本製薬工業協会会員会社へのアンケート調査結果」の2つの日本医学会利益相反委員会報告(平成25年3月)をまとめ、日本医学会ホームページにて公表。

# 産学連携による医学研究において バイアスが問題となる場面

(企業にとって有利だが、弱者の患者にとって不利益)

- 臨床研究・臨床試験の実施  
被験者の選択、有害事象などの判断  
標準的な治療法確立
  - 医薬品による有害事象調査
- 
- 医学研究成果の発表・報告  
講演、論文、冊子など (Reporting bias)
  - 診療ガイドラインの策定
  - 企業主催による講演会、セミナーでの発表
  - 生涯教育講演会での発表

# 日本医学会利益相反委員会

## バルサルタンの 医師主導臨床研究について

平成25年5月24日

# 日本医学会利益相反委員会の役割

- 産学連携による適正な医学研究を推進し、研究成果の発表が中立性を担保になされる仕組みを作り、新しい診断法、治療法、予防法が国民に還元されることを図る。
- 2011年2月に「医学研究のCOIマネジメントにかかるガイドライン」を公表し、会員の118分科会が産学連携による医学研究の推進に取り組み、適正にCOIマネジメントが行えるように各分科会のCOI指針策定を推奨している。
- 大学、関連する機関・組織との連携により、適正な産学連携活動の推進を図っていく。
- 産学連携活動に疑惑が発生すれば、再発防止のための対応策を検討し、医学会全体で対応していく。

# 日米での臨床研究にかかるCOIマネジメントの経緯

米国

**Bayh-Dole Act (1980)**  
学術機関と企業との産学連携を推進するための法律。  
Protecting Subjects, Preserving Trust, Promoting Progress- AAMC 2001

NIH:COIガイドライン提案(1989)

研究者による自己申告(開示)

企業による開示

全米医科大学協会AAMC:COIガイドライン公表

公衆衛生局(PHS)、国立科学財団(NSF):ポリシー策定

1999:ゲルシンガー事件発生

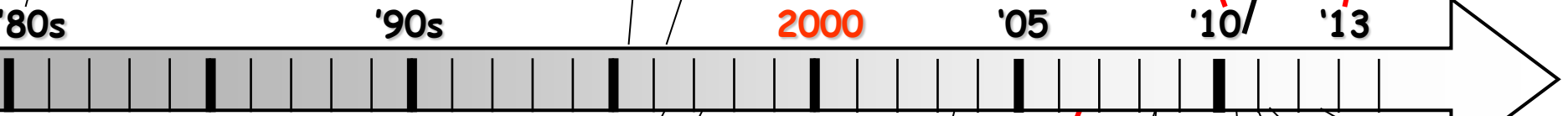
ASCO  
COI policy  
(1996)

ヘルシンキ宣言  
(COI追加)

医療保険改革法  
Sunshine条項

ICMJE: Uniform  
format for COI  
disclosure

Sunshine条項  
企業サイドからの  
COI状態公開法制化



日本

科学技術基本計画(1996)

大学等技術移転  
促進法(1998)

文科省「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」公表(2006)

臨床研究の倫理指針  
2003(COI追加2008)



「厚生労働科学研究におけるCOIの管理に関する指針」(2008)

JSCO/JSMO:  
COI 指針  
(2008)

日本医学会  
COI委員会

製薬協:企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン発表、2013より公開

日本医学会  
COIガイドライン公表予定

日本学術会議

研究者による自己申告(開示)

# 医師主導の大規模臨床試験 Kyoto Heart study (KHS) 事例

医療系施設、機関

製薬企業N社

寄付金等

販売促進部門従業員  
(大学非常勤講師)



KHSグループ

バルサルタン大規模臨床試験の実施とデータ集計、**統計解析**、解釈、論文執筆：新規治療法ならびに標準的な治療法の開発研究

学会、学術  
雑誌など

研究成果の発表、公表

- ・学術雑誌
- ・講演発表
- ・ガイドライン策定
- ・市民公開講座など

医療機関

新規治療法  
根拠に基づく  
治療法提供



# ノバルティス社の調査報告より バルサルタンの医師主導臨床研究について

- 一人の元社員(2013年5月15日退職以降「当元社員」)は、  
度合は異なるものの、5つのバルサルタンの医師主導臨床研究(JIKEI Heat study, VART study, SMART study, KYOTO Heart study, NAGOYA Heart study)にかかわり、  
いくつかの研究でデータの解析にもかかわったが、所属を大阪市立大学とし、社員であることを表記しなかった。
- 当時の上司の中には、当元社員のこれらの研究へのかかわりを認識し、支援していた者がいた。
- 臨床試験グループの医師は、当元社員が当社の社員であることを知っていた。当元社員のこれらの研究への関与内容は、現在のノバルティスの行動規範や医師主導臨床研究の基本原則に鑑みれば、不適切であった。
- 当社は、バルサルタンに関連する公表済みの論文をプロモーション資料に使用してきたが、2009年の論文撤回によりKYOTO Heart study、更に他の4つの医師主導臨床試験論文についても使用することを中止した。
- 当社は、当元社員の関与にて問題が生じたことから、5つの研究を実施した大学には、データの再解析を行い、安全性、結論の再検証をして頂くことを推奨する。



# **KYOTO Heart study事例**

## 問題点

**1)利益相反状態の自己申告違反**

2) 医師主導の臨床試験における産学連携のあり方

# 日本医学会COIマネジメントガイドライン申告すべき項目

(1) 役員、(2) 学術集会発表者、(3) 雑誌著者の3区分に分類して項目設定

## A. 申告者（研究内容に関連する企業・団体などとのあらゆる金銭関係を開示）

1. 役員、顧問職の有無と報酬額（有 ・ 無）
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）（有 ・ 無）
3. 特許権使用料として支払われた報酬（有 ・ 無）
4. 会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）
5. パンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料（有 ・ 無）
6. 提供された研究費（有 ・ 無）： ①治験 ②産学共同研究 ③受託研究
7. 奨学（奨励）寄付金（有 ・ 無）
8. 企業などが提供する寄付講座（有 ・ 無）
9. その他の報酬（研究とは直接無関係な、旅行、贈答品など金額区分

## B. 申告者の配偶者、一親等の親族、または収入・財産を共有する者

該当者氏名（申告者との関係）： （ ）

## 撤回論文

### KYOTO Heart study第1報

T Sawada<sup>1</sup>, T Takahashi<sup>1</sup>, H Yamada<sup>1</sup>, B Dahlöf<sup>2</sup> and H Matsubara<sup>1</sup>, for the KYOTO HEART Study Group

**Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events**

**Journal of Human Hypertension (2009) 23, 188–195**

Received 4 June 2008; revised 1 August 2008; accepted 18 August 2008; published online 18 September 2008

**Role of the funding source: The study was funded by Kyoto Prefectural University School of Medicine, with an unrestricted grant from Novartis Pharma KK, Japan. The sponsor had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report.**

**Statistical analysis organization: K Yagi, Louis Pasteur Center for Medical Research, Kyoto, Japan; Nobuo Shirahashi, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan.**

コメント:

「KYOTO Heart study のsponsor はノバルティスであり、奨学寄附金の特性として寄附金⇒大学⇒講座へ資金提供したことに問題ないと思われる。

## 撤回論文

### KYOTO Heart study第2報

[Sawada T](#), [Yamada H](#), [Dahlöf B](#), [Matsubara H](#); [KYOTO HEART Study Group](#).

### European Heart Journal (2009) 30, 2461–2469

Received 4 August 2009; accepted 13 August 2009

**Funding:** The study was funded by Kyoto Prefectural University School of Medicine.

**Conflict of interest:** the sponsor had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

### **Statistical analysis organization**

Katsumi Yagi, Louis Pasteur Center for Medical Research, Japan.

## 撤回論文

### KYOTO Heart study第3報

Jun Shiraishi, Takahisa Sawada, Shinzo Kimura, Hiroyuki Yamada, Hiroaki Matsubara; for the KYOTO HEART Study Group. Enhanced cardiovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: Sub-analysis of the KYOTO HEART study.

*Circ J* 2011; 75:806 – 814.

#### Acknowledgment

*The authors declare no conflict of interest.*

## 撤回論文

### KYOTO Heart study第4報

Shinzo Kimura, Takahisa Sawada, Jun Shiraishi, Hiroyuki Yamada, Hiroaki Matsubara; for the KYOTO

HEART Study Group. Effects of valsartan on cardiovascular morbidity and mortality in high-risk hypertensive patients with new-onset diabetes

*Circ J* 2012 September 12 [Epub ahead of print].

#### Acknowledgments

The KYOTO HEART Study was supported by grants from Kyoto Prefectural University School of Medicine. The sponsor had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report.

*No potential conflicts of interest* relevant to this article were reported.

## COI指針と論文発表時期

2000年10月 ヘルシンキ宣言(COI関連含める)

2003年7月 臨床研究の倫理指針

2006年 文科省検討班「臨床研究に係る利益相反指針策定のためのガイドライン」公表

2008年 8月1日受理 Journal of Human Hypertension 2009

2009年 4月4日受理 **European Heart Journal 2009 (撤回)**

2010年 4月12日より、日本内科学会COI指針試行(関連12学会)

2011年 2月12日受理 revised manuscript received、**Circulation Journal 2011(撤回)**

2011年 2月23日日本医学会 医学研究のCOIマネジメントにかかるガイドライン公表

2012年 8月2日 revised manuscript received、**Circulation Journal 2012(撤回)**

2012年 4月16日より、日本内科学会COI指針完全施行

2013年 4月 日本循環器学会COI指針試行

### コメント:

KYOTO Heart study論文におけるCOI disclosureに関して、

**Rationale and design of the KYOTO HEART studyの第一報論文に記載されたスポンサー名と統計解析者名については第3報、第4報共に、Conflict of Interestの用語を使っており、KYOTO Heart study論文発表(subanalysis)を継続して行う場合、それらを適正に記載することが求められる。**

# KYOTO Heart study事例

## 問題点

1) 利益相反状態の自己申告違反

**2) 医師主導の臨床試験における産学連携のあり方**

## 撤回論文

### KYOTO Heart study第1報

T Sawada<sup>1</sup>, T Takahashi<sup>1</sup>, H Yamada<sup>1</sup>, B Dahlöf<sup>2</sup> and H Matsubara<sup>1</sup>, for the KYOTO HEART Study Group

**Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events**

**Journal of Human Hypertension (2009) 23, 188–195**

Received 4 June 2008; revised 1 August 2008; accepted 18 August 2008; published online 18 September 2008

**Role of the funding source: The study was funded by Kyoto Prefectural University School of Medicine, with an unrestricted grant from Novartis Pharma KK, Japan. The sponsor had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report.**

**Statistical analysis organization: K Yagi, Louis Pasteur Center for Medical Research, Kyoto, Japan; Nobuo Shirahashi, Department of Preventive Medicine and Environmental Health, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan.**

### 問題点:

「KYOTO Heart study のsponsor (ノバルティス)は研究計画、データ集積、データ解析、解釈、論文執筆に何の役割も持たなかった」と記載しているが、ノバルティス社員⇒統計解析に関与したという事実

⇒⇒⇒ 製薬企業の倫理違反？ コンプライアンス違反？



# 日本医学会利益相反委員会

## 今後の対応

- 会員分科会のすべてがCOI指針を策定し、産学連携による適正な医学研究の推進を支援し、中立性を担保とした結果発表が行われる環境を作っていく。また、COI状態の自己開示の意義について会員への周知徹底を図る。
- 今回の事例をもとに医学研究のCOIマネジメントガイドラインの改定を行う。  
(例、開示内容検討: 申告期間、所属名、寄付金基準額、ICMJE formatとの整合性)
- 医学研究に関連する全国医学部長・病院長会議や他の学術機関・団体などとの連携を進め、産学連携活動の中で疑惑を招かない仕組み作りを行っていく。

## 見解

- 今回の事例は、医師主導の大規模臨床試験実施のあいまいさ、透明性のない産学連携活動に起因しており、国際的信頼性も揺らいでおり、疑惑を招かない医師主導の臨床試験の実施に関するルール作りが求められる。
- 今回、懸念されている5つのバルサルタン大規模臨床試験を実施した当該大学は、第三者的な立場から調査委員会を設置し、データの再検証を実施し、それらの正当性を再確認することにより説明責任を果たして頂きたい。
- 産学連携活動の中で企業は、製薬協の透明性ガイドラインの趣旨に鑑み、関係大学・講座、個人などへの金銭関係を積極的に公表し、調査結果も社会に向けて適切に報告し、説明責任を果たして頂きたい。