



**アイの力で
降圧に挑む!!**

100/10mg 100/5mg

A アイキス配合錠LD
イルベサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠 AIMIX[®]

長時間作用型ARB/持続性Ca拮抗薬配合剤 薬価基準収載
製薬・処方箋医薬品 (注意一医師等の処方箋により使用すること)

©Tezuka Productions

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
3. アリスキレンを投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)(非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。【重要な基本的注意】の項参照)

効能・効果 高血圧症

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

用法・用量 通常、成人には1日1回1錠(イルベサルタン/アムロジピンとして100mg/5mg又は100mg/10mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 1. 以下のイルベサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。イルベサルタン通常、成人にはイルベサルタンとして50~100mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は200mgまでとする。アムロジピン・高血圧症 通常、成人にはアムロジピンとして2.5~5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。2. 原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/5mgへの切り替えを検討すること。3. 原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用若しくは100mg/5mgで血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/10mgへの切り替えを検討すること。

使用上の注意(抜粋) 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(【重要な基本的注意】の項参照) (2) 高カリウム血症の患者(【重要な基本的注意】の項参照) (3) 重篤な腎機能障害のある患者(過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。) (4) 肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者(イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。アムロジピンは主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増大することがある。アムロジピン高用量(10mg)において副作用の発現頻度が高くなる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること。【副作用】、添付文書の「薬物動態」の項参照) (5) 脳血管障害のある患者(過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。) (6) 高齢者(添付文書の「高齢者への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤はイルベサルタンとアムロジピンの配合剤であり、イルベサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。(2) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、イルベサルタンによる腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。(3) 高カリウム血症の患者においては、イルベサルタンにより高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用

は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。(4) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。(5) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に観察すること。1) 血液透析中の患者 2) 利尿剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (6) イルベサルタンを含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(8) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。(9) アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるため、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。3. 相互作用 アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。併用注意(併用に注意すること) カリウム保持性利尿剤(スピロラクトン/トリウムテレン等)、カリウム補給剤(塩化カリウム、アリスキレン)、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)/COX-2選択的阻害剤、リチウム、降圧作用を有する薬剤、CYP3A4阻害剤(エリスロマイシン/ジルチアゼム/リトナビル/イトラコナゾール等)、CYP3A4誘導剤(リファンピシン等)、グレープフルーツジュース、シンバスタチン、タクロリムス 4. 副作用 承認時までの臨床試験において、1,294例中153例(11.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はめまい・ふらつき10例(0.8%)、浮腫10例(0.8%)、肝機能障害10例(0.8%)、CK(CPK)上昇10例(0.8%)、ALT(GPT)上昇9例(0.7%)等であった。(1) 重大な副作用 1) 血管浮腫(頻度不明) 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。2) 高カリウム血症(頻度不明) 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。3) ショック、失神、意識消失(いずれも頻度不明) ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に、血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。4) 腎不全(頻度不明) 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明) 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。6) 低血糖(頻度不明) 低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。7) 横紋筋融解症(頻度不明) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。8) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。9) 房室ブロック(頻度不明) 房室ブロック(初期症状:徐脈、めまい等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意は、添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先) **大日本住友製薬株式会社** 大阪府中央区道修町2-6-8 TEL 0120-034-389

発売(資料請求先) **シオノギ製薬** 大阪府中央区道修町3-1-8 医薬情報センター 0120-956-734

提携 **SANOFI**

2016.1作成

別企画
イオバン事件——問題点と教訓を考える

部 インタビュー: 由井芳樹氏
部 対談: 由井芳樹×桑島 巖

部 診断学: 座ると出現する左下腹部痛を訴えた56歳男性(政臣ほか)
タナス: とらわれない心(木野昌也)
部 診断道場~実はこうだった: 薬疹? ウイルス感染症? それ…(常深祐一郎)

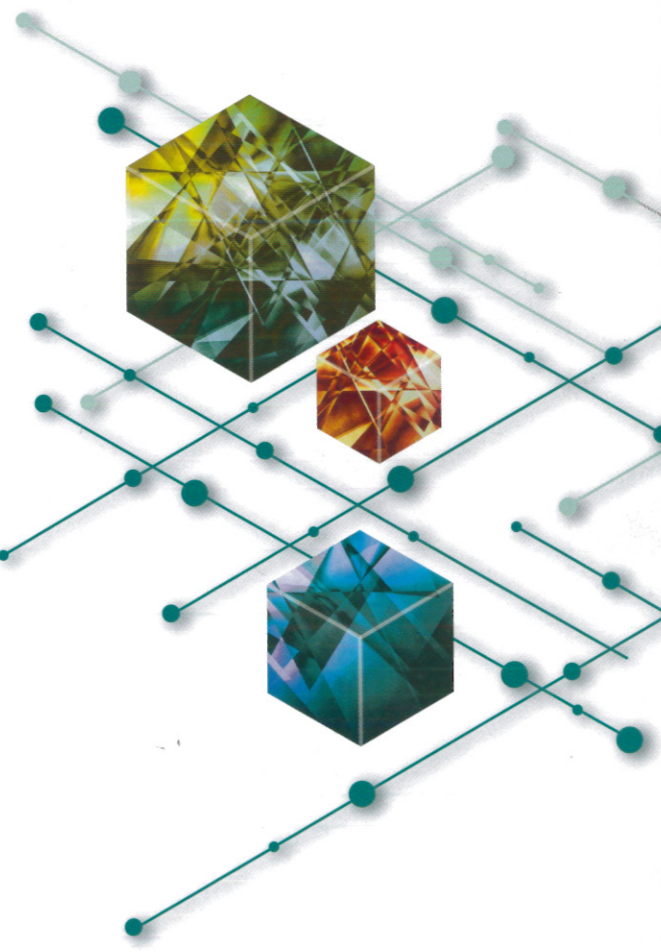
NEWS
「ドラインの正しい理解と活用を」——日本老年医学会
めてみました: 心房細動の新治療 高周波ホットバルーン
ーテル
NION: 健康問題としての薬物依存症(松本俊彦)
高橋昭彦さん

学術
LEAR通信: エビデンスに基づく糖尿病治療薬の検証(全哲)
カンファレンス: 発熱・腹痛で婦人科に入院し、その後不明な27歳、女性
受け入れ不能例を減少させるための取り組み(志賀淳治ほか)
への手紙: 薬剤部→医療安全管理部(松永 尚)
解説: IL-33と喘息 他6件

質疑応答
からプロへ: LAMA 禁忌のCOPD患者の治療 他4件
ー一般・法律・雑件: ブドウ糖負荷試験の「食後」の範囲は? /
保証人に関する法律の改正点は? 他1件

エッセイ・読み物・各種情報
「群星光芒」 ● エッセイ ● ええ加減でいきまっせ!
一冊(夏越祥次) ● 読者サロン
画「がんばれ! 猫山先生」

医師求人/医院開業物件/人材紹介/求縁情報



MEDSiの新刊

スポーツ医療人必携の「見てわかる」マニュアル登場!

スポーツ診療ビジュアルブック

Sports Medicine Conditions
Return to play: Recognition, Treatment, Planning

スポーツ整形外科とアスリートのプライマリ・ケアを、美しいカラーイラストを配し簡潔にまとめた診療マニュアル。最新の関節鏡視下手術のみならず各種骨折に対する靱帯的修復固定術(ORIF)も詳説。外科医に役立つプライマリ・ケアの記載も充実。各項目の左頁に適応と目的、手術手技、術後管理とリハビリテーション、予後、競技復帰、文献からなる解説、右頁にイラストを配置。整形外科医・スポーツ医をはじめ、コメディカルスタッフ、トレーナー必携。



監訳 櫻庭 景植 順天堂大学大学院スポーツ医学教授

定価:本体13,000円+税
A4変 頁416 図138 2016年
ISBN978-4-89592-856-4

救急現場でさっと役立つ集中治療ガイド

救命救急のディシジョン・メイキング
実践のためのEBMハンドブック

Decision Making in Emergency Critical Care – An Evidence-Based Handbook

救急初期診療とその後のICU管理をつなぐコンセプトのもと集中治療の基礎をまとめたハンドブック。救急外来での初期の診断・治療のアプローチと、おもに最初の24時間で行うべき集中治療について、エビデンスと実臨床に即して解説。必須の血行動態モニタリングや超音波検査、集中治療が必要となる疾患はもちろん、薬物中毒や緩和医療など関連事項まで言及。救急医と集中治療医、それを目指す研修医必携必携の書。



監訳 今 明秀 八戸市立市民病院 救命救急センター 所長

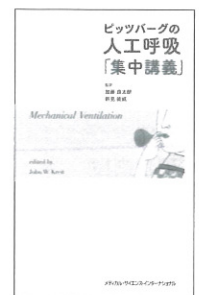
定価:本体9,000円+税
A5変 頁1,088 図90・写真46 2016年
ISBN978-4-89592-840-3

呼吸の生理・呼吸器設定の「考え方」「ブレない軸」をモノにする

ピッツバーグの人工呼吸「集中講義」

Mechanical Ventilation

人工呼吸の原理、呼吸器設定の原則を理解するための必須知識をコンパクトにまとめたハンドブック。集中治療のメッカ ピッツバーグ大学の人気教授 クライト先生が、生理学や人工呼吸器の仕組み・設定法、呼吸不全管理、人工呼吸器離脱を中心に、首尾一貫した論理でわかりやすく解説、実用的アドバイスを提供。通読することで、換気に難渋しても自ら考え対処できる力が身につく。麻酔科医、集中治療医、それを目指す研修医はもちろん、臨床工学技士、呼吸療法士にも有用。



監訳 加藤 良太郎 板橋中央総合病院 総合診療科 部長
新見 能成 板橋中央総合病院 麻酔科 部長

定価:本体3,600円+税
A5変 頁208 図92 2016年
ISBN978-4-89592-855-7



メディカル・サイエンス・インターナショナル
113-0033 東京都文京区本郷 1-28-36 風明ビル

TEL 03-5804-6051 http://www.medsico.jp
FAX 03-5804-6055 E-mail info@medsico.jp

ディオバン事件

問題点と教訓を考える

第一部 インタビュー：由井芳樹氏

第二部 対談：由井芳樹 × 桑島 巖(司会)



ノバルティスファーマ社の降圧剤バルサルタン(商品名：ディオバン)を用いた臨床試験不正問題は社会に大きな衝撃を与えた。ノバ社の元社員が起訴されたことで、「ディオバン事件」となり公判が進む一方、臨床試験を法規制する「臨床研究法案」が国会に提出された。同様の事例が今後起きないためにどのような対策が求められるのだろうか。

第一部では、ディオバン事件発覚の発端となる論文を発表した由井芳樹氏に編集部がインタビューを行い、ARB(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)を用いた臨床試験の問題点について聞いた。

第二部では、臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)の桑島巖理事長と由井氏がディオバン事件発覚からこれまでを振り返り、今後の教訓を議論する。

表 ARB(バルサルタン、カンデサルタン)を用いた論文の調査結果(編集部まとめ)

	論文発表年と実施大学	主要評価項目の結果	大学の調査*	結果
Jikei Heart Study	2007年、慈恵医大	心血管イベントを有意に減少	データ操作を認定	撤回(主・サブ解析論文)
SMART (Shiga Micro-albuminuria Reduction Trial)	2007年、滋賀医大	微量アルブミン尿を有意に減少	尿中アルブミン/クレアチニン比の値に恣意性	撤回(主・サブ解析論文)
Kyoto Heart Study	2009年、京都府立医大	心血管イベントを有意に減少	データ操作を認定	撤回(主・サブ解析論文)
VART (the Valsartan Amlodipine Randomized Trial)	2011年、千葉大	心血管イベントに有意差なし	データ改竄を否定できない	撤回(サブ解析論文)
Nagoya Heart Study	2012年、名古屋大	心血管イベントに有意差なし	データの作為的な改変なし	
CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan)	2008年、京大	心血管イベントに有意差なし	論文と販促資料のKM曲線に「ずれ」を認定	

■ :バルサルタン ■ :カンデサルタン

*:慈恵医大[http://www.jikei.ac.jp/news/pdf/jhs.pdf] 滋賀医大[http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000033439.pdf] 京都府立医大[https://www.kpu-mac.jp/doc/news/2013/files/20130711press.pdf] 千葉大[http://www.chiba-u.ac.jp/others/topics/info/2014-07-15.html] 名古屋大[http://www.nagoya-u.ac.jp/info/upload_images/20141219_nhs.pdf] 京大[http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/about/events_news/office/kenkyukokusai/kenkyu/news/2014/documents/150227_1/02.pdf]

第一部

由井芳樹氏インタビュー

ARBを用いた臨床試験の問題点

【編集部】 バルサルタン(商品名: デイオバン)の臨床試験不正「ディオバン事件」が明らかになる最初のきっかけは、バルサルタン臨床試験の血圧値の統計的異質性を指摘した由井先生のConcern(懸念)が2012年に「Lancet」誌に掲載されたことでした。各試験の問題点について解説をお願いします。

【由井】 各試験の根本的な共通点はARB(アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)による“降圧を超えた臓器保護効果”を臨床試験で証明されたことにしようとした点です。各大学の調査委員会報告書、公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター(TRI)の報告書を中心に説明します(編集部注: ARB①~⑤はバルサルタン、⑥カンデサルタン(商品名: プロプレス))。

① Jikei Heart Study (JHS)¹⁾

② Kyoto Heart Study (KHS)²⁾

これらは論文の血圧値とイベントに不正操作が加えられたことが明らかになりました。両論文とも撤回されています^{3)~8)}。KHSの撤回で問題になった血清カリウムの分布は、正規分布ではなく、対数正規分布であることに注意が必要です。

③ SMART⁹⁾

尿中アルブミン/クレアチニン比(ACR)の値について、滋賀医大調査委員会は科学的論文として不適切と考え撤回を勧告し、実際撤回されました。全症例150例のうち101例でカルテデータを入手し、10.1%で不一致があり、最終評価の6カ月まで観察した92例では、バルサルタンとアムロジピンの間には $P=0.07$ で有意差がありませんでした。最終評価点である6カ月目に不一致症例が多くあり、この不一致症例の数値がバルサルタン、アムロジピンで各々一方に偏っている点に不自然さがあり恣意性が否定できず、さらに外れ値の設定がバルサルタンで多いのに対しアムロジピンで少なく、これも恣意性が否定できませんでした。

④ VART¹⁰⁾

千葉大学長から2014年5月23日付でVART論文

取り下げ勧告が出されました。14年10月9日にVARTサブ解析論文¹¹⁾が英国の医学誌から強制撤回になっています。当然主論文も撤回されてしかるべきなのに、まだ撤回されていません。主論文は日本高血圧学会の「Hypertension Research」誌に掲載されました。最近、経緯は不明ですが、主論文の修正論文が日本高血圧学会に提出され、その取扱いに関して、編集委員会、理事会で審議されたものの、結論が8月に持ち越されたと聞いています。公開されているTRI報告書(2014年3月31日)と千葉大報告書(最終報告書およびVART追加統計解析報告書の2部)(14年7月15日)の要点を述べます。

▶意図的脱落と異常な脱落率/不適切な統計処理と異なった結果

VARTでは、前半の主要評価項目の心臓血管イベントで、バルサルタンとアムロジピンで有意差がありませんでしたが、後半の4つの副次評価項目(左室心筋重量係数(LVMI)、血漿ノルエピネフリン[NE]、心縦隔比(H/M比)、尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR))はバルサルタンがアムロジピンに比べ有意に優っていたので「バルサルタンに心保護・腎保護効果が認められた」という結論でした。

前半の結論については、カプランマイヤー(KM)曲線の図・計算自体が間違っていました。バルサルタンはアムロジピンと比較して有意な主要心臓血管イベント予防効果はないという統計結果は同じでした。ただし報告書で指摘されていない点として、このKM曲線がCASE-J試験¹²⁾で問題になった“ゴールデンクロス”になっています。すなわち、「バルサルタンは2~3年服薬すると有意差がなくても最終的に累積事故率はアムロジピンより減少する」という印象を与えます。全期間を表示したTRIの再計算ではゴールデンクロスが消失しています。

後半の結論については、そもそも統計以前の基本的な問題で、脱落率が各項目で60~80%であり論外です。途中のデータがないのは「欠損」であり、「脱落」は最後のデータがないものと定義していま

す。まず、こういう状態で決して統計解析をしてはいけません。以前からどの図にも症例数が記載されていないのが気になっていましたが、脱落の多さを隠すためという報告書の指摘に納得しました。また、その脱落を報告書では「意図的脱落」と指摘しています。すべての副次評価項目においてバルサルタンで悪化のものを脱落させ、アムロジピンでは改善症例を脱落させてバルサルタンをよく見せていると指摘しています。

さらに、論文中の統計方法が不適切で誤りでした。VART追加統計解析報告書によりますと、LVMIは12、24、36カ月ですべて有意差がなくなり、NEとH/M比もすべて有意差がなくなります。UACRは12、24、36カ月の中で12、24カ月のみ有意差があり、36カ月で消失します。したがって後半は有意差がありませんので、不正操作が疑われるデータに対しても正しく解析すれば論文の結論が違ったものになります。しかし、そもそも脱落の不正操作が強く疑われ、その結果、極端に高い脱落率のデータに対して統計処理をしても全く意味がありません。さらに血圧についても報告書には、「実際に調査した血圧の推移は論文の結果とは合致せず、どちらかといえばバルサルタン、アムロジピンを逆にすればより論文に近い」と厳しい指摘がなされています。

上記のことからVART論文は修正不可能であり、千葉大調査委員会の論文撤回勧告が極めて妥当と考えられます。

15年3月18日には、データ関連資料が千葉大から全く得られなかったのに、「データ改竄を認めることはできない」とする東大VART調査報告書が出ました。委員にはVART掲載誌「Hypertension Research」編集長の獨協医大の石光俊彦氏が含まれています。先ほど説明したLVMIの有意差の消失は、この報告書が認めるLOCF(Last Observation Carried Forward)法による解析結果でした。この報告書によると、診療継続率が18カ月で60%台なので論文化することに無理があったのではないのでしょうか。

⑤ Nagoya Heart Study¹³⁾

本試験は血圧値、イベントのデータ収集過程またはその後の統計処理で不正操作が加えられた前の試験と異なります。実際、私は①~④と、後述する⑥の試験については統計的観点から研究不正の可能性

を指摘し、調査の結果、実際に不正が行われていたことが明らかになりました。本試験に関しては、バルサルタンがアムロジピンに比べて心不全に著効していて実臨床と合わないという点はありましたが、特に統計上は問題ありませんでした。しかし調査の結果、心不全の定義に関する問題が明らかになり、驚くと同時に、バルサルタンがアムロジピンに比べ心不全に有効との論文の結果に疑念が生じました。

▶心不全に二重の定義

名大調査委員会はその最終報告書で、バルサルタンによる心不全抑制効果について、論文の主張の真偽を判定することができなかったと発表しています。そして、報告書の中で論文(Hypertension誌)の心不全の定義を正確に計画書記載のとおり修正するように勧告しています。

試験のプロトコール論文(英文)、試験の登録(Clinical trials.gov)(英文)、発表された論文(英文)では心不全の定義が「心不全の発症/悪化による入院」と国際的な臨床試験の定義が記載されていますが、実際に参加病院に配られた日本語の実施計画書では「心不全の発症/悪化による入院、悪化による追加治療」と記載されていました。論文用定義と計画書定義の2つが最初から存在していたのです。

この計画書定義の「悪化による追加治療」は外来での主観的・恣意的な判断が入りやすいので、通常使われません。国際的には厳しく「入院を要する心不全」という制限を設けています。特にアムロジピンは、高齢者では心不全がなくても下腿浮腫を生じやすく心不全と診断され、結果的にバルサルタンに有利になります。これは常にアムロジピンの臨床試験に付きまとう問題であり、特に、医師も被験者もどの治療群に割り付けられたかが分かるPROBE(Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint)法では細心の注意が必要です。

TRI報告書によると、心不全イベント(バルサルタン3例 vs. アムロジピン15例)については $P=0.012$ でバルサルタンが優れていましたが、調査の結果明らかになった入院していなかった心不全4例(すべてアムロジピン)を除いて解析した場合(3例 vs. 11例)、P値が0.047の境界域になります。現状はバルサルタン1例およびアムロジピン6例の解析用データセット中のイベントは原資料と一致し

ていることが確認されましたが、残りの症例が本当に入院した心不全か否かを確認できていません。仮に追加の原資料調査が可能になり、バルサルタンで発生数が1例でも増加あるいはアムロジピンで1例でも減少しただけで有意差は消失するとTRI報告書は述べています。この状況下では、アムロジピンに比べバルサルタンで心不全による入院が少なかったという論文の趣旨の真偽を判定することができなかつたとした調査委員会の結論は妥当なものでした。

名大最終調査報告書では心不全の定義を計画書の通り修正するように勧告が出ました。しかし、Hypertension誌のCorrection¹⁴⁾ではそれと異なった修正がなされています。4例の入院していなかったことが分かった心不全は、個人的理由で入院を拒否して追加の治療を外来で受けたと論文に加筆されたのみで、心不全の定義を論文のStudy Outcomes Measuresの箇所では計画書の通り正しく修正することはなされませんでした。なぜ、勧告通りに修正しなかったのでしょうか？ 定義を論文で変更すると撤回されることを恐れたのでしょうか？

結論として、心不全について計画書定義と論文用定義の二重の定義を作り、最初からアムロジピンに不利、バルサルタンに有利と考えられるバイアスを加えていることと、名大調査委員会の勧告通りに心不全の定義の修正が論文でなされなかったことは、臨床試験における不正行為ととられても仕方がないのではないのでしょうか。また、名大調査委員会も今回の勧告の中で一番重要な、心不全の定義の修正が行われていなかったことを重大に受け止め、再勧告する責任があると思います。

⑥ CASE-J試験¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

KM曲線が操作され“ゴールデングロス”という言葉が作られ宣伝されました。カンデサルタンはアムロジピンとの比較で主要評価項目に差はありませんが、長期服薬すると両曲線がクロスし(ゴールデングロス)、3年目からイベント発症率がカンデサルタンで減少するというもので、カンデサルタン(ARB)の臓器保護効果と宣伝されました。

京大の調査報告書は、KM曲線のゴールデングロスの不正を認めましたがデータ不正はないとしています。しかし他の試験と異なり、カルテ調査を全くしていないので、不正の有無は本当は不明です。

他の研究不正事件

経時的に見てこれらの論文不正が嚆矢となって他の臨床研究不正が多数報道されるようになり、ついにSTAP細胞など基礎研究に及んだといえます。

ディオバン事件の時代的背景

本事件がどのような時代的背景のもと発生したかは重要で⁴⁾⁷⁾。“降圧を超えた臓器保護効果”が登場するのは2000年に発表されたHOPE試験からです。左心不全のない心血管イベントの高リスク患者を対象にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬ラミプリルとプラセボを5年間比較したところ、達成収縮期血圧はプラセボ139mmHgに対してラミプリルは136mmHgと3mmHg低く、主要評価項目である心筋梗塞、脳卒中、心血管系の死亡の発生率をラミプリルは有意に低下させました。3mmHgしか低下していないのに有意にイベントが減ったのは、ラミプリルによるアンジオテンシンIIの生成の抑制が重要な役割を果たしているという試験の研究者たちは考えました。これに対して、メタ回帰分析から達成収縮期血圧の2群間の差3mmHgでHOPE試験の結果は説明できるとStaessenらは反論しました。その後の多数のメタ回帰分析の蓄積から、薬剤の種類によらない降圧が事故予防に一番重要となりました。

2004年に発表されたVALUE試験の仮説は、高い心血管リスクを持つ高血圧患者を対象にバルサルタンとアムロジピンで同一血圧コントロールを行えばバルサルタンはアムロジピンより心臓病、死亡を減少させることができるというものでした。

主要評価項目の複合心事故では有意差がつかず、バルサルタン、アムロジピンの達成血圧はそれぞれ139.3(±17.6,SD)/79.2(9.8)mmHgと137.5(15.0)/77.7(9.0)mmHgであり、試験期間中の測定ポイントすべてでアムロジピンがバルサルタンに比べて有意に血圧が低いという結果でした。そして副次評価項目の心筋梗塞、副作用の狭心症は、バルサルタンが有意に多く、当初の予想に反して降圧が重要であることの証明になってしまったのです。

ARBは受容体レベルでアンジオテンシンIIの作用を阻害するので、ACE阻害薬より優れているはずでしたが、多数のACE阻害薬との比較試験の結

果、ACE阻害薬に優れた試験はありませんでした。欧米ではARBは“ACE-I without cough”(咳嗽のないACE阻害薬)といわれるようになりました。

JHSは2007年に降圧を超えた臓器保護効果の証明としてLancetに発表されました。達成収縮期血圧の平均と標準偏差まで2群間で完全に一致して

り、血圧値の影響が完全に除外されていました。もしこれが正しければ仮説の理想的な証明となります。薬価が高い新しいARBが、安価で従来からあるカルシウム拮抗薬に比べて降圧作用で劣るのを、ARBの臓器保護効果で挽回しようと考えていたARBメーカーにとっては待ち望んでいた結果でした。

第二部

対談—由井芳樹×桑島 巖(司会)

不正発覚の経緯

【桑島】 JHS、KHSが発表された当時から、ARBが従来の降圧薬よりも明らかに心血管合併症予防効果において優れるという特異な結果について、私は信じていませんでした。臨床試験の方法論として、PROBE法であるにもかかわらず客観性に乏しいエンドポイントを設定していることに問題があると考え、日本医事新報や日本高血圧学会のシンポジウムで指摘しましたが、大きな動きは起きませんでした。悔しい思いでいたところ、血圧値の統計的異質性を指摘されたのが由井先生です。

由井先生が血圧値に疑問を持ったきっかけはどういうことだったのですか。

【由井】 JHSが行われていることは2005年4月の日経メディカルの記事で知りました。JHSは06年の欧州心臓病学会(世界心臓病学会)、国際高血圧学会で発表されましたが、私がJHSの結果に初めて接したのは07年3月の日本循環器学会会場の通路のモニターで聞いた時です。その時、Lancet in pressとなっていたので日本からも素晴らしい臨床試験が出たと思ったのですが、狭心症激減に関して私は臨床家としてどうも納得がいかないという感じがしました。同年4月の論文出版後、イベントと血圧値でメタ回帰分析を行うと試験最後の血圧値(達成収縮期血圧)の2群差がゼロになるのに違和感がありました。世界中の試験でゼロになる事例がなかったからです。また、2群の平均と標準偏差が一致し、正規分布が同一になるので試験の経時的変化に

逆行していると思いましたが、数字的に一致する確率はゼロに近いとも思いましたが、一つぐらいならこういう試験中にもあるのかと考えました。

KHSの発表を聞いたのは、2009年9月の欧州心臓病学会です。コメンテーターからの「実の母にはACE阻害薬、継母にはARB」とのコメントが面白かったのを覚えています。その後すぐに出たノバ社提供のKHSの結果を語る記事広告で、多数の先生方が絶賛のコメントを寄せる中、九大名誉教授、故竹下彰先生が自分の臨床経験に合わないからKHSの結果にはわかには信じがたいと述べられていました。今にして思えば立派な識見でした。

帰国するとノバ社のMRからKHSが掲載された欧州心臓病学会誌(EHJ)を見せられ、すぐ最終血圧をチェックすると、平均と標準偏差が一致しているのでこれはおかしいと思いました。同年11月の米国心臓協会の会場で愛媛大の檜垣實男氏に出会い、彼はKHSのエンドポイント委員会委員長だったので、狭心症など臨床の成績がおかしいのではないかと伝えました。さらに血圧とイベントのメタ回帰分析のグラフを書き、世界の臨床試験の結果と合わないということや、正規分布の一致や発生確率がゼロに近いことの異常さを説明しました。

帰国の飛行機の中で偶然、当時千葉大で、VART主任研究者の小室一成氏(現東大)にも会いました。臨床試験(VART)が千葉大で進行中なので同じ説明をしました。



由井芳樹 Yui Yoshiki

1976年京大卒。医学博士。京大附属病院循環器内科在籍時にバルサルタン臨床試験の疑義をLancet誌で指摘

Lancetへの投稿と掲載

その後、講演や親しい先生、ノバ社を含め製薬会社にJHS、KHSの最終血圧の平均と標準偏差が2群間で一致しているのはおかしいと言いつけ、2011年10月まで折に触れ国内外の統計、高血圧の専門家に相談していました。10月には私の考えでまず間違いないと判断して、Lancet、EHJの編集長に同じ手紙を送りました。EHJは返答がありませんでしたが、Lancetはすぐ返答があり、メールのやり取りが始まりました。その経緯の一部は厚労省の調査委員会報告書のweb (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000043426.pdf>) に載せられていますが、Lancet側もあちこちに問い合わせして協議していたようです。出版が遅れたのはJHS側からの返事を待っていたため、担当編集委員から「我々は十分待った。これ以上は透明性の観点から待てないので単独で掲載する」との連絡が入り、2012年4月にLancetに掲載されました。

【桑島】 それで世の中が大騒ぎになったわけです。私は由井先生にLancetの内容について日本医事新報に投稿を勧めるなどして広く周知してもらいましたが、各大学とも調査を開始しなかった。Lancetの反響はいかがでしたか。

Lancet掲載直後の座談会

【由井】 Lancet発表後すぐ、愛媛大の堀内正嗣氏、阪大の森下竜一氏、当時阪大の小室氏、熊本大の光山勝慶氏による反論の座談会が行われ雑誌に発表されました¹⁷⁾。座談会は「提供：ノバルティスファーマ株式会社」と明記され、平均、標準偏差が一

致するのは対象が日本人という均一集団であり血圧測定が外国に比べて測定間隔が短く丁寧であるからで、この一致は臨床試験が成功した証拠であると説明していました。バルサルタンで狭心症が激減するのも、狭心症は外国ではソフトエンドポイントであるが、日本のバルサルタン試験では冠動脈造影をしているのでハードエンドポイントであり、信頼性が高いという発言もあり、彼らの結論は、これらにより私の懸念が完全に払拭されたことと結んでいました。

VARTグループからの反論

2012年10月には日本医事新報¹⁸⁾にVARTに関して千葉大の佐藤泰憲氏、高野博之氏、当時阪大の小室氏からの反論が掲載されました。VARTの血圧の実データを用いたシミュレーション実験と他の試験のメタアナリシスから、血圧に関しては問題ないという内容でした。これに対して同年12月の日本医事新報¹⁹⁾で、私はこのシミュレーション実験の確率は過去の国際的な臨床試験と合わせても明らかに間違っているのでシミュレーションの方法自体が誤りであり、VARTの血圧の正当性を保証するものではないと再反論しました。

日本高血圧学会からの回答

また私は日本高血圧学会に対してVARTに関する疑義を指摘しましたが、日本医事新報の小室氏らの反論論文などをもとに2012年12月9日の理事会で論文内容に疑義なしと判定したと堀内正嗣理事長(当時)から回答がありました。私は2013年3月13日にも、この反論論文の内容に問題があると再質問しましたが、「VART研究に関しましては、日本医事新報(No.4618)にVART研究に全く関与していない、千葉大学医学部附属病院臨床検査部の佐藤泰憲教授にデータを開示し、第三者の統計学的専門家の立場から、結果について検討していただき、統計学的に問題ないと判断いただいております。また、理事会においてもその旨了承されました」と3月19日に回答がありました。

日本循環器学会が厳しい対応

【桑島】 不正発覚の次のきっかけは、日本循環器学会の永井良三代表理事(当時)です。KHSサブ解

析が日本循環器学会の「Circulation Journal」誌に掲載されており、KHSに対して強い姿勢をみせたことで不正が明らかになりました。不正発覚に関して、由井先生、永井先生の貢献は非常に大きい。

【由井】 写真週刊誌フライデーの一連の報道も疑惑解明への世論形成に果たした役割は極めて大きかったですね。他にも、医学界とは無関係の業種の雑誌が論文不正疑惑について多数の特集を組みました。インターネットで大きく騒がれたのも時代が大きくネット社会に変わったことを実感しました。

しかしいつの時代でも、臨床試験の結果は、臨床経験に合うかどうかが一番重要です。

不正解明の動き—厚労省、東京地裁

【桑島】 マスコミが動いたこと、また、安倍内閣が医療と医薬品を世界に発信するミッションを掲げていたことから厚労省も調査せざるを得なくなり、論文不正の真相究明と再発防止策を目的とした「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を13年に立ち上げ、私も委員に就任しました。

ただ、ここでの調査には強制力がなかったため、今振り返ると、関係者の誰一人、本当のことを言いませんでした。ですから私は立件して強制力のあるところで調べたほうが良いと提案しました。検討委員会の最終報告書でも「立入検査等の権限を有する者による詳細な実態解明を進め、薬事法上の違法性を検証すべき」と記載され、14年1月、厚労省は人物を特定せずノバ社を薬事法違反(虚偽・誇大広告)の疑いで刑事告発し、6月にノバ社の白橋伸雄元社員が逮捕されました。



桑島 巖 Kuwajima Iwao

1971年岩手医大卒。JHS、KHSに対する危機感から2009年、臨床試験の適正情報を提供する「臨床研究適正評価教育機構(J-CLEAR)」を設立。ディオバン事件を追及してきた自らの記録をまとめた書籍を小社より刊行予定

公判は昨年12月16日に始まりました。起訴状では、白橋被告は11、12年に発表されたKHSのサブ解析論文で統計解析を担当し、非ARB群の脳卒中等のイベントを水増ししたデータを研究者に提供したなどとされています。白橋被告は「統計解析の手伝いはしたが、イベントの水増しはしていない」と主張し、従業員の違法行為について事業主も罰する両罰規定で起訴されたノバ社とともに無罪を主張しています。起訴内容がサブ解析論文なのは、東京地検が強制捜査に入った時点でKHSの主論文やJHSの公訴時効が成立していたためです。

私は外来の合間をぬってかなりの公判を傍聴しており、その記録を含めたディオバン事件に関する書籍を現在執筆しています。公判に関しては、白橋被告とKHS筆頭著者の主張が食い違っているため、今後の焦点は両者の証言がどう判断されるかです。

再発防止に向けて—臨床研究法案が国会提出

【桑島】 国会に臨床試験を法規制する「臨床研究法案」が提出され、今年中には成立する見通しです。

学問的な自由を阻害しますし、萎縮するので法規制に反対する意見が医者の中にはあります。しかし政府としてはこれだけの不正があるのだから、国民の命を守るためにも法規制はせざるを得ないという立場で作ったわけですね。

法案の規制対象は「未承認・適応外の医薬品等の

臨床試験」と「製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床試験」です。製薬企業の支援を受ける臨床試験が規制の対象であると明示されましたが、例えば複数の製薬企業が支援した場合はどうなるのかという問題が残っています。

法案では臨床試験の実施者に対して、モニタリングや、利益相反管理等に関する実施基準の遵守、記録の保存などを義務づけています。これらの業務



を、臨床試験支援業務を請け負う会社に外注した場合、外部機関が間に入ることで監視の目が緩くなり不正が起きることを懸念する声もありますし、全体的に記述が曖昧で逃げ道もあります。しかし、法規制によって臨床試験の業務が増え、企業にとって費用面でのハードルが高くなりますので、これまでのように安易にはできない。そういう意味では、ある程度妥当なのかなという感じはします。

由井先生は臨床試験の法規制、再発防止策についてどう考えますか。

【由井】 日本には新薬治験のための臨床試験、市販後臨床試験、医師主導型試験の三種類の臨床試験があります。前二者は薬事法のそれぞれGCP (Good Clinical Practice)、GPSP (Good Post-marketing Study Practice) 省令により規制されていますが、三番目の医師主導型試験には法律が今までありませんでした。ディオバン事件を受けて今回これにも法律が導入されると捉えています。

しかし、Lancet²⁰⁾ とそれを解説した日本医事新報²¹⁾ にも書きましたが、医師主導型臨床試験の不正防止対策としては結局、①二重盲検法の必須化、②統計処理に関する保証機関の設置の必須化、③データの永久保存の3点が必須で、この3点がないと法案も実質的に効力がないのではないかと懸念します。日本の臨床試験が世界で認められるようになるには必要です。

主任研究者の責任

研究不正防止の責任について考えれば、今回のディオバン事件は学会、製薬会社、医者、医療専門誌が誤った方向に相乗効果を発揮した結果です。どこかでブレーキがかかれれば、ここまでひどくならなかったのだ、不正防止のブレーキ役が必要です。2013年8月29日に、日本医学会の高久史磨会長が「バルサルタン不正問題に関する日本医学会の見解」で指摘されたように、私も論文の主任研究者に最大

の責任があると思います。また、2013年11月6日に、日本医学会会長、副会長名で日本医学会に所属する118分科会に対して勧告が出ました。そこには、①撤回された臨床研究の責任者は所属する学会の役員から辞任すること、②該当する責任者が所属する各学会は、当該会員としての資格を停止することと記されています。今から振り返ってもこの勧告は大変時宜を得た適切なものと考えます。

【桑島】 臨床医の心構えとしては、臨床試験を紹介する広告や講演を批判的に吟味して正しく理解することが重要ですね。学会の大御所や権威ある雑誌に載った論文の広告だからといって盲信することは避けなければいけません。

本日は臨床試験不正の再発防止に向けて、重要な議論ができました。ありがとうございました。

【文献】

- 1) Mochizuki S, et al: Lancet. 2007;369(9571):1431-9. (撤回)
- 2) Sawada T, et al: Eur Heart J. 2009;30(20):2461-9. (撤回)
- 3) Yui Y: Lancet. 2012;379(9824):e48.
- 4) 由井芳樹: 医事新報. 2012;4595:26-31.
- 5) 由井芳樹: 月刊循環器. 2012;2(11):91-5.
- 6) 由井芳樹: 医事新報. 2013;4660:14-18.
- 7) 由井芳樹: 医事新報. 2015;4737:14-16.
- 8) 桑島巖: 医事新報. 2015;4754:43.
- 9) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group: Diabetes Care. 2007;30(6):1581-3. (撤回)
- 10) Narumi H, et al: Hypertens Res. 2011;34(1):62-9.
- 11) Takano H, et al: J Hum Hypertens. 2012;26(11):656-63. (撤回)
- 12) Ogihara T, et al: Hypertension. 2008;51(2):393-8.
- 13) Muramatsu T, et al: Hypertension. 2012;59(3):580-6.
- 14) Muramatsu T, et al: Hypertension. 2015;66(1):e1.
- 15) Yui Y: Hypertension eLetters February 25, 2014
- 16) 由井芳樹: 医事新報. 2014;4691:11-5.
- 17) 堀内正嗣, 他: Pharma Medica. 2012;30(7):92-7.
- 18) 佐藤泰憲, 他: 医事新報. 2012;4618:23-9.
- 19) 由井芳樹: 医事新報. 2012;4623:27-31.
- 20) Yui Y: Lancet. 2014;384(9948):1098.
- 21) 由井芳樹: 医事新報. 2014;4719:16-7.

最新刊・好評書のご案内

わかる! 運動器エコー ビギナーズガイド

編著=高橋 周(東あおば整形外科 院長)
松崎 正史(ソニックジャパン株式会社 代表取締役)
山口 陸弘(ヘルスケア人材育成協会 理事)

日常診療にエコーを取り入れたい臨床医、リハのOTなど初心者のために、「運動器エコー」のほじめ方教えます!

●B5判 160頁
定価(本体価格5,500円+税)

[ISBN978-4-88002-763-0]



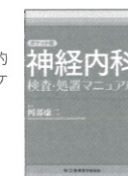
ポケット版 神経内科検査・処置マニュアル

編著=阿部康二(岡山大学 教授)

神経内科的診察力を磨いて日常臨床のレベルを上げよう!
神経内科の日常臨床に必要な検査や処置について、具体的に初心者でも実際に検査・処置に望めるよう配慮されたポケット版。

●B6判 280頁
定価(本体価格4,500円+税)

[ISBN978-4-88002-194-2]



上達シリーズ① モダン・カンボウ 上達チェックリスト

著=新見正則(帝京大学医学部外科准教授)

櫻尾明彦(和田堀診療所 所長)

漢方を始めてみたい、使いこなしたい。そんな臨床医のために、これまでのモダン・カンボウシリーズの知識を総ざらいした暗記・復習用問題集が登場しました。

●A5判 212頁
定価(本体価格3,700円+税)

[ISBN978-4-88002-862-0]



精神科領域のチーム医療実践マニュアル

編著=山本賢司(東海大学医学部 教授)

精神科チーム医療と一緒にいっても、リエゾン、地域支援、ケアなど、求められる支援は多岐にわたります。本書はチームのアウトラインをつかみ、実践に備えるべく、領域ごとにわかりやすくまとめました。

●B5判 154頁
定価(本体価格3,300円+税)

[ISBN978-4-88002-760-9]



脱・思い込みめまい診療

めまいは内耳とは限らない

著=中山社人(額田記念病院内科)

めまい鑑別のコツを著者の豊富な経験と症例でわかりやすく伝授! 教科書では学べない臨床のエッセンスが満載、楽しく学べる。

●B6判 152頁
定価(本体価格3,000円+税)

[ISBN978-4-88002-185-0]



医療従事者のための同意能力評価の進め方・考え方

監修=三村 将 監訳=成本 迅

同意能力評価の法的位置づけ、同意能力の4能力モデル、評価前の準備から評価時の工夫、評価結果のフィードバック方法を実践的にまとめた。

●A5判 192頁
定価(本体価格4,000円+税)

[ISBN978-4-88002-856-9]



いま、臨床が面白い!

Modern Physician

36巻 6号 **知っておきたい救急薬の使い方**
企画・編集: 木下 浩作 定価(本体価格2,800円+税)

5号 **価値に基づく医療** 患者にとっての最善の選択をめざして
企画・編集: 尾藤 誠司 定価(本体価格2,800円+税)

4号 **不明熱を切る**
企画・編集: 鈴木 富雄 定価(本体価格2,800円+税)

3号 **高尿酸血症の最新トピックス**
企画・編集: 細谷 龍男 定価(本体価格2,500円+税)

2号 **SGLT2阻害薬の適正使用を考える**
企画・編集: 加来 浩平 定価(本体価格2,500円+税)

1号 **職場のメンタルヘルスの不調に気づく**
企画・編集: 中村 純 定価(本体価格2,500円+税)

35巻 12号 **高齢者の摂食嚥下サポート**
企画・編集: 若林 秀隆 定価(本体価格2,800円+税)

11号 **全身性疾患としてのIgG4関連疾患**
企画・編集: 藤村 泰久 定価(本体価格2,500円+税)

10号 **生活習慣病と消化器疾患**
企画・編集: 滝川 一 定価(本体価格2,500円+税)

9号 **伊藤病院スペシャル 甲状腺疾患の臨床力を磨く**
企画・編集: 伊藤 公一 定価(本体価格3,000円+税)

8号 **不定愁訴臨床を極める!**
企画・編集: 太田 大介 定価(本体価格2,500円+税)

7号 **超高齢社会におけるフレイルの意義を考える**
企画・編集: 荒井 秀典 定価(本体価格2,500円+税)

6号 **間質性肺炎の臨床 up-to-date**
企画・編集: 巽 浩一郎 定価(本体価格3,000円+税)

5号 **脳卒中の発症・再発予防** 最新のエビデンスとガイドラインに基づく診療指針
企画・編集: 内山 真一郎 定価(本体価格2,500円+税)

4号 特大号 **精神内科診療のギモン**
企画・編集: 河村 満 定価(本体価格5,500円+税)

3号 **臨床に役立つ結核治療の知識**
企画・編集: 重藤 えり子 定価(本体価格2,500円+税)

いつからでもお得な年間予約購読をお勧めします!

年間予約購読料 **33,000円** 税込・送料サービス

月刊 毎月1日発売 B5判 2色刷通常号11冊+特大号1冊



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8
TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

http://www.shinkoh-igaku.jp
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp