

医薬品における利益相反 Peter Lurie, MD, MPH

ピーター・ルーリー (パブリックシチズン・医療研究グループ)

薬害オンブズパースン会議でお話する機会をいただきありがとうございます。ここに立てることを光栄に思います。

私の話ではまず、利益相反にはいくつかの種類があることを説明します。この中で、パブリックシチズンの活動に焦点を当て、4つのこと、すなわち、研究、臨床診療、医学教育、公的諮問委員会のそれぞれにおける利益相反問題を分析します。

次に、経済的な利益相反と知的な利益相反の違いを議論します。そして、前述のそれぞれの種類の問題を解決するための方法について、その骨子を紹介いたします。最後に、いくつかの結論を提案いたします。

### 利益相反のいろいろ

#### a. 研究

医学研究における利益相反は非常によく起きます。最近の調査(回答率88%)では、米国の医学部の研究部門管理者に対し、ある種の契約上の約定を容認できるか否かについて尋ねた。62%が「契約条項の守秘義務は妥当」と考え、「スポンサーによる研究計画の修正を容認しうる」としたのも62%あった。「スポンサーが自らの統計的分析を盛り込むことを許容しうる」は24%、「スポンサーが出版予定の研究論文の原案を書くこと」を50%が許容しうるとし、「スポンサーによるデータ保有」を80%が許容しうるとした。しかし、「スポンサーの出版妨害を許容しうる」としたのは1%のみであった。

医学雑誌に報告されたバイアスのかかったデータの例は多数確認できる。2例であるがその名前を挙げる。

最初の例は、現在すでに有効性が疑わしいと考えられている過敏性腸症候群用薬剤 alosetron(Lotronex)について。この論文では、いろんなグラフ作成テクニックが用いられていた。たとえば、薬剤の有効性を誇張するために、結果の指標(Y軸)に(絶対減少率ではなく)相対減少率が用いられている(訳註:スライド8の説明は割愛されている)。

もう一つは、気管支拡張剤のサルメテロール(セレベントもしくは、吸入ステロイド剤フルチカゾンとの合剤であるアドエアの成分)の危険性に関するもの。当初の試験期間の結果だけでなく、その後6か月間のデータを盛り込むことによって影響を弱めていた。これはプロトコル違反である。

利益相反が公表されることを万能薬のように頼ることは、非開示例が多い現在、特に問題が多い。

たとえば、1999年から2005年の間に出版されたスタチンの臨床試験に関する最近のメタアナリシスにおいて、37%の試験で利益相反の開示がなかった。

もう一つの特筆すべき例は、迷走神経刺激装置の有効性に関する *Neuropsychopharmacology* 誌のレビュー論文では、執筆者が9人いたが、そのうちの1人はそのメーカーに雇用されていた。他の8人の執筆者はその会社のコンサルタントであったにもかかわらず、利益相反について全く開示しなかった。実は筆頭著者は、その雑誌の編集長であったため、その雑誌の方針として利益相反の開示が要求されることを知りうる特別の立場にあった。この結果彼は辞職を余儀なくされた(この間の事情は、WALL STREET JOURNAL, July 19, 2006, Page B1 による)。

利益相反問題解決の手段として、「開示」そのものは、場合によっては一定の役割を担い、効果的となりうる。

その例を示す。これは、英国医師会を対象とした比較調査の結果である。会員医師に対して評価の対象となる同一の論文を送られたが、その論文中に利益相反の申告が書かれているか、書かれていないが無作為化されていた。その結果、利益相反の申告が書かれていた論文を読んだ医師は、書かれていない論文を読んだ医師よりも、重要性、妥当性、有効性そして信憑性の点で統計学的に有意に低くその論文を評価した。

#### b. 診療において

臨床医が関与する利益相反も非常によくみられる。米国医師会のある調査(重み付け回答率 58%)によれば、前年における製薬業界との付き合い関係は次のような結果であった。: サンプル(78%)、勤務場所での飲食物(83%)、文化行事ないしスポーツ行事のチケット(7%)、会議(35%)、コンサルティング契約(18%)、講演(16%)などであった。何らかの付き合いがあった者は 94%に上った。

米国内科医会は、製薬業界からの贈物を受け取るか否かを決定する基準の一つとして次のようなことを考慮すべきこととして示している。: “このやりとりについて患者はどのように思うだろうか? 国民はどう思うだろうか? もしこの関係がメディアを通して暴露されたら私はどのように感じるだろうか?” 資金提供を公にすることは、この問いの真価を問う方法である。

私たちは、これらの開示を初めて公にしたバーモント州及びミネソタ州において、製薬業界から医師への資金提供の公表に関する研究を行った。

かなりの過小報告が存在するものの、大量の贈り物すなわちバーモント州では過去2年で101万ドル(約1億円)、ミネソタ州では過去3年で2240万ドル(約23億円)が公表された。

金額でいえば講演費用が最大だが、贈答件数からすれば、研修のための費用が最大であった。

これらの2つの州においては、報告の過程において重大な欠陥がなお残っている。前述のとおり、ある年には、企業から1年で合計何百万ドルが報告されたが、その後の年には全く報告していないということもある。このように、高率に過小報告がある。

また、回答様式が標準化されていないため、医師と贈り物の寄せ集めにしかっていない。

報告義務の免除項目が多いことや(例えば、サンプル薬や調査研究費など)また、

国民からのアクセスがし難い点も問題である。

バーモント州では、私たちはデータにアクセスするために提訴しなければならなかったし、ミネソタ州のデータを入手するためには、ミネアポリスへ個人的に旅行する必要があった。

#### c. 教育

このスライドは、私たちが、医学教育・サービス提供社 Medical Education and Services Suppliers (MESSs)として知られている会社について記載した産業雑誌(Medical Marketing and Media 誌)で公表されたデータを使用した調査の結果を示している。

その雑誌では、123のMESSsを特定し、そのうち80社(65%)が調査に回答した。それらのうち42社(回答80社の53%または判明しているMESSs123社の34%)が財務資料を提供しただけであった。とはいえ、これらの会社では、1999年に以下のような内訳の収入があったことが分かる

症例検討/抄読会(週例~月例の部門ごとの総合カンファランス)の組織のために1億1500万ドル、医学シンポジウムのために1億1400万ドル、出版関連活動のために6000万ドルなど、合計6億4300万ドルと報告した。MESSsのクライアントの76%が製薬企業であった。

これらのデータは、いかに医学教育と医学生涯教育が、企業の利益にかなうように動かしているかを如実に現している。

#### d. 公的諮問委員会

次の何枚かのスライドで、利益相反を概念別に分類してきた過程について述べ、私たちがこの問題の分析のために適用した手法について強調して述べたい。

この分野での調査では、単に利益相反の広がりを知るだけのものが多い。しかし私たちは、利益相反と実際の行動との関係について踏み込んだ調査を試みた。

1997年、FDA近代化法では、米国食品医薬品局（FDA）諮問委員会メンバーによる利益相反をより広範囲に公表することを義務づけた。2001年9月、私たちはFDAが法律に従っていないため、訴訟を起こす、と脅しをかけた。

その結果、2002年1月、FDAは、利益相反のより詳細な公表を要求するガイダンス法案を発表した。

また、2007年3月には、FDAは単なる公表以上のアプローチを伴う新しいガイダンス法案を示した。

それは、総額5万ドル（約500万円）を超える利益相反があるメンバーの関与をさせないこと（利益相反のため会議に参加させない）、5万ドル以下でも利益相反があるメンバーは出席できるが投票はできないことを規定していた。2007年の秋、議会は、諮問委員会における利益相反の頻度を1年に5%縮小させることを義務づける法案を可決した。

ここで触れた小史は、諮問委員会の委員に就いたり医学雑誌のレビューアーを務めることのできる利益相反のない専門家を十分な数見つけることは不可能である、というしばしば聞こえてくる主張に対する反論の手がかりとなりうる。

FDAが（利益相反に関する）政策を再考するたびに、この議論がもち上がったが、政策は引き続きより厳しくなっており、事実上この議論は否定されている。ランセット社説が述べたように、「FDAの政策の擁護者は、利益相反のない専門家を見つけることは困難という。しかし、125もの医学部　そこには国際的な専門家が集まっていることは言うまでもない　がある国でレビューの対象となっている薬剤の製造会社と経済的関係を有していない研究者を見つけることができないというのは信じがたい。」

これから説明する研究は、（2002年と2007年に）2つのFDAのガイダンス法案が出された間に行われた私たち自身が実施した調査である。

この調査では、2001年から2004年の間にFDA薬剤諮問委員会の会議で開示された利益相反率を分析した。調査結果によれば、利益相反はよく起きていること、すなわち73%の会議において少なくとも一人の人に利益相反があり、全体として28%のメンバーに利益相反があったことがわかった。重要なことに、2002年のガイダンス法案の前後に利益相反の開示率に違いがなかったことである。これは、一見開示要件が強化されたように見えても、単にこれら開示された利益相反の内容が詳細になったに過ぎず、利益相反（開示）率に明らかな影響は及ぼさなかったということを示している。

忌避率はわずか1パーセントであったので、多くのメンバーは大きな利益相反にもかかわらず委員としてとどまり、投票した。

この研究において、私たちはまた予測因子（経済的な利益相反）と具体的な結果（この場合、諮問委員会メンバーの投票結果）の間の関連性を評価しようと試みた。私たちは、この問いを大きく2つのカテゴリーに分けられる6つの異なる方法を用いて検討した。最後の2つの分析、Mantel-HaenszelとMonte Carlo法では、個々の委員会を眺めることによって、この関係を考察した。

あらかじめ立てた仮定は、製薬産業から資金提供を受け取った特定の個人は、結果としてある特

定の方向で投票するということである。「当該利益相反」(会議で議論中の薬剤の製薬企業と利益相反のある場合)に関しては、標本数が少なく(註:分析できたのはわずか11の委員会だけであった)不十分な解析しかできなかった。Mantel-Haenszelの分析では、私たちは、薬剤に賛成票を投じることと(インデックス薬のメーカーまたは競合他社との)「何らかの利益相反があること」とは正の関係があったが、いささか逆説的なことに、競合他社との利益相反との間にも、正の関係が見られたのである。Monte Carlo法によるシミュレーションでは、「競合他社利益相反」との間でのみ関連性が認められた(註:モンテカルロ法とは、複雑な数学モデルを用いたシミュレーションにより解析する統計学的手法である)。

最初の4つの分析では、異なるアプローチをした:すなわち、個人の考え方を考察するのではなく、グループとして見た。言い換えれば、“利益相反が、委員会の全体的な投票行動に影響を及ぼしたか?”である。

最初の解析すなわち、「連続的な結果の変数(指標)」として、私たちは当該薬剤を支持する投票をした委員の割合を%を用い、利益相反(3つのタイプがある)を開示した委員の割合(%)との関連性をみた。

第2の解析では、結果の指標として2値変数、つまり、投票結果が「可」であったか「不可」であったかを用い、-委員会のメンバーがある特定の見解に賛成しコンセンサスの高まりがあることを気づくようになったとき、彼らはその見解に向かって流され始めるのではないかと、つまり、投票行動は直線的ではない可能性があることを示そうとした。

このシナリオでは、票が五分五分に割れた時、投票行動は最も利益相反に影響されやすいと思われるので、私たちは2値変数を用いた-(実際、多くの諮問委員会は満場一致かそれに近く、通常薬剤の承認に賛成であった)。これらを分析した結果、統計学的には有意な結果を認めなかった。

次に、様々な相反のために諮問委員メンバーが除外された場合、当該薬剤に好意的な投票が減少するかどうかを考察した。いずれのケースでも、そうなることが分かった。当該薬剤との相反では会議の64%において、競合他社との相反では会議の77%において、また何らかの相反では会議の72%において、投票結果が薬剤に対して非好意的となった。

最終的に、私たちは何らかの利益相反のある人が除外された場合には、その会議の最終投票結果を変えるかもしれないという点について検討した。しかし、相反のどのタイプについても、そのような結果になった会議はなかった。

しかしながら、除外が投票結果に影響を及ぼした例が少なくとも1つはあったということを指摘しておきたい。

これは、2005年に開催されたCox-2阻害剤の諮問委員会において起きたことである(したがって、私たちのこの調査の調査期間外であった)。

委員会では、Vioxx(すでに市場から排除されていたもの)や、Celebrex、BextraといういずれもCox-2阻害剤を審査し、これら3つの薬剤に好意的な決定をした。

ただし、企業のコンサルタントであった委員のうち、93パーセントは薬剤に賛成票を投じたのに対し、企業のコンサルタントでない委員は56%しか賛成票を投じなかった。

それらの利益相反のあるメンバーを除外すれば、Vioxxは市場に戻ることは推薦されなかったはずである(もっとも、FDAは、いずれにしてもVioxxが市場に戻ることを承認しなかったのだが)。

また、Bextraについても(利益相反のあるメンバーを除外したとすれば)市販の継続は推薦されなかったはずとなった(諮問委員会の投票結果で市販継続が賛成されにもかかわらず、その後市場から排除された)。

## 金銭的利益相反 対 知的（情動的）利益相反

金銭的な利益相反と知的（情動的）な利益相反の両方があるとしばしば言われている。この議論はいくぶん、金銭的な利益相反の重要性を軽視する証拠として示される。知的相反が重要である一方で、それらは金銭的なものとは容易に区別できる。知的利益相反は、科学が前進するまさにその方法であるのに対し、金銭的な利益相反は科学的試みとは無関係である。金銭的な利益相反は可変レベルで起こりうる。つまり、ある人々には起こり、ある人々には起こらない。そして、それらは定量化できる。他方で知的相反は至るところにあり、定量化の影響を受けにくい。さらに、諮問委員会における議論の間に金銭的相反情報の話しは出てくることはまずないが、知的相反については話題に上ることがありうる。金銭的相反は、それを軽減する比較的直接的な方法があるのに対し、知的相反にはどのようにアプローチすべきかほとんど明らかではない。結局、我々の法的システムは、2つの区別をずっと認めてきたのである。

## 利益相反問題解決のための骨子

骨子の出発点は、潜在的相反からである。これを解決するには「法規制」「行政規制」、それに「公表」の3つの選択肢が一般的である。重複になるが言い換えれば、この骨子は利益相反の「禁止」、「管理」そして「開示」という表現も可能であろう。

法規制の長所は、完全に利益相反をなくすことができるという点で、直接的で非常に効果的であり得るということである。ある状況では、特に費用効率が高い。しかし、利益相反の解決策、場合によっては唯一の解決策として「開示」に著しく偏っているように見える。開示は確かにその役割があり（そして、ある例では唯一の選択かもしれないが）、これだけしか行われなければ、それは責任の回避同然となる。開示は、実質的には責任を情報消費者に転嫁し、情報消費者は、著者や委員、あるいは臨床医が、一部の製薬会社に5万ドル（500万円）と等価の利益関係を持つことが何を意味するかについて理解することが求められる。

そうすると、問題は、特定の状況において、3つの改善法がどの程度の割合で含まれるのが最適か？ということである。

私たちがどのようにそれぞれの問題にアプローチしてきたかを示すために、解説した4つのカテゴリーの各々を再び取り上げる。

医師への研究資金提供に立ち返ると、私はこの分野において、法規制は望ましくないとの意見に同意したいし、それらは実際、実行可能なものではない。行政規制は、米国の上院議員ゲイロードネルソンによって提案された1970年代後期にさかのぼると、研究に使われるであろう全ての資金を一箇所の基金に入れ、一方で完全に公平な方法で実施、分析、報告をする仕事をする研究者グループを立ち上げる。政治的に、現時点では、この考えは多くの同意は得られないように思われる。

その代わりに、私たちが手にできるものは、時にはある医学雑誌による「開示」や、時にはある科学的プレゼンテーションにおける開示である。

次に、医師に対する非研究的な資金提供について考察する。（同じ一般的な問題はMESSsにもあてはまるため、これらは別に議論しない。）ミネソタ州では、実際に、医者に対する50ドル超のいかなる贈り物も禁止していることを指摘するが、ここでは、法規制は政治的に実行可能性が限られている。行政領域では、サンプルの禁止や、製薬会社のMR（学術宣伝員）が診療現場を訪問することを制限するなど、様々な行政規制を行う大学や医療システム（訳註：米国に特有の前払い式医療保険システムのこと）が少数ながら現れ始めている。「開示」の分野においては現在、米国の下院と上院のどちらにも、製薬会社から医師への資金提供に関する国家的データベースを構築しようという法案があがっている。

FDA 諮問委員会に関し、以前のアプローチでは不安が生じたため、アプローチが開示から立法行為による規制まで進化したことは注目に値する。このように、FDAには初期にはそのアプローチの基礎として開示方針があった。しかし、会議の忌避は極めて少なかった。これらの開示の質は、規制によって改善された。その後、かなりより多くの忌避という結果となるべきさらなるガイダンスが採用された。しかし、今は、国会において、相反の程度をさらに着実に減少させる必要があるとされてきている。

要するに、解決しようとしている利益相反問題のそれぞれに応じて、どの要素の割合を強調すべきか、が異なってくる。

#### 結論

- ・利益相反が結果に対して、実際に影響したことを示した研究は限られている。この委員会は将来の研究がどのように行われるべきかの将来像を描く際に有用な役割を果たすことができた。
- ・金銭的利益相反が最も問題であり、注目に値する。知的利益相反の存在は、より改善可能な金銭的相反問題から気をそらすために使われるべきではない。
- ・一般に、十分な努力がなされるならば、相反の少ない、または利益相反のない委員会/レビュアーを集めることは可能であろう。
- ・利益相反の開示は、これが実現し、合法的となった段階では、利益相反（による害）の防止手段とならない