



財団法人

# 日本国際医学協会誌

## INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

### International Medical Society of Japan

Since 1925

## 目次

### 第 399 回国際治療談話会例会

時 / 平成 23 年 5 月 26 日 (木) 所 / 学士会館

司会 日本国際医学協会常務理事 …………… 石橋 健 — p.2、5 (6、9)

《第 1 部》 = 大規模臨床試験～その光と影 =

【講演 I】 大規模臨床試験の過去・現在・未来

東京慈恵会医科大学 准教授・分子疫学研究室 室長

浦島 充佳 先生 p.2(6)

【講演 II】 大規模臨床試験の見方・考え方

東京都健康長寿医療センター 副院長

桑島 巖 先生 p.3(7)

《第 2 部》

【感想】 学生スポーツこぼれ話

日本高等学校野球連盟 会長・早稲田大学 名誉顧問

奥島 孝康 先生 p.5(9)

※ ( ) の数字は英文抄録の頁数

# No.448

# 2011. Aug



## 司会のことば

日本国際医学協会常務理事 石橋健一

近年、数多くの大規模臨床試験が日本においても実施され、その結果が華々しく国際学会やインパクトファクターの高い医学雑誌に発表されるようになった。ここから生まれるエビデンスはガイドラインの作成や日々の診療を实践する上で重要な役割を果たし、公正かつ正確な情報が求められる。



石橋健一 先生

しかし、大規模臨床試験の多くが関連する製薬企業の経済的支援によって行われており、結果の導き方や不利な結果の取り扱い方など、すべてが公正かつ正確に伝えられているとは言えない。さらに医師側もエビデンスの多さから中身を精査する余裕がなく、得られた結果のみに振り回されているのが現実かもしれない。

そこで今回は大規模臨床試験の光があたらない影の部分にも着目して、大規模臨床試験の正しい解釈の仕方について浦島充佳先生と桑島巖先生にご講演いただく。

## 【講演 I】

## 大規模臨床試験の過去、現在、未来

東京慈恵会医科大学 分子疫学研究室 浦島充佳

過去の話題として脚気研究、サリドマイドを挙げた。さらに、現在の問題として VIOXX、将来の話題として evidence-based policy making を選んだ。



浦島充佳 先生

## 脚気研究

慈恵医大創始者高木兼寛の脚気研究について解説する。本研究はビタミンが発見される以前に脚気が栄養の偏り

により発生することを、軍艦を使った日本発の介入試験により証明した。これを改善することにより脚気患者発生をほぼゼロにすることができた。

## サリドマイド

サリドマイドが市場から撤廃されるまでを時系列で眺めてみる。そのときアメリカの FDA はサリドマイドの臨床試験データが無く、米国内で販売を許さなかった。

## VIOXX



<http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp>

2004年9月30日、メルクは VIOXX® (rofecoxib) を世界市場から撤廃すると発表した。APPROVe trialの結果と、VIOXX 以外の薬物の存在が理由である。特に FDA および Health Canada は、心血管の梗塞性イベントリスクが選択的 COX 2 阻害薬によって増大することを指摘。さらに、他の研究機関も非選択的 COX 阻害薬の長期間におよぶ RCT の結果がないとしつつも、選択的 COX 2 阻害薬および非選択的 COX 阻害薬は似たような心血管系への影響をもつことを示唆している。

その決断は Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) 研究 (2005) の結果 (2) からである。この RCT は、「選択的 COX-2 阻害薬が血栓性イベントの発生リスクを増大させる可能性が指摘されている。しかし、観察期間が短く、確

処方せん医薬品\*

プロトンポンプ阻害剤

**パリエット®**

錠 10mg  
錠 20mg

〈ラベプラゾールナトリウム製剤〉

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

**Pariet®**

●効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元 **Eisai** エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

商品情報お問い合わせ先：お客様ホットライン

☎ 0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

PRT1009M05

かな評価ではない」という背景に対して、元来大腸腺腫の2次予防を目的に組み込まれた3年間の観察に及び多施設共同プラセボ・コントロール二重盲検ランダム化比較試験のデータを用いて選択的COX-2阻害薬の心血管イベントに対する影響を評価したものであった。その結果、rofecoxib群で、血栓性イベント（心筋梗塞、脳梗塞）相対リスク比が（relative risk: RR）1.92（95%信頼区間、1.19 to 3.11; P = 0.008）と上昇していた。うつ血性心不全、肺浮腫、心不全のリスクもrofecoxib群で高くなっていた。しかし、全死亡および心血管性イベントによる死亡については両群間で差を認めなかった。

## IOMの歴史と役割

1863年 National Academy of Sciences は、リンカーン大統領の発案で政府機関の要請により研究を行う機関として設立された。やがて科学の進歩によりその量は膨大となり、1916年には National Research Council が、1964年には National Academy of Engineering が、1970年には IOM が設立された。IOM は中立な非政府、非営利団体として国民の医療や健康に関わる問題に関して、政府や公的機関に対してバイアスの無い助言を行っている。

## 【講演Ⅱ】

### 臨床試験の見方、考え方：J-CLEAR 設立の意義も含めて

東京都健康長寿医療センター 副院長 桑島 巖

#### 大規模臨床試験を批判的に吟味する

今日多くの大規模臨床試験は製薬企業の経済的支援によって行われているのが実情である。試験薬が対照薬と比べて有用であったという結論を導きだした割合は、企業支援であれば65%が試験薬良好であったのに対して、非営利企業支援であればその約半数に過ぎないとい



桑島 巖 先生

う成績がしめされている。その差はなにを意味しているのであろうか。すなわち企業支援の臨床試験であれば、試験薬が不利の結果がでそうな場合には試験への支援を中止する。あるいは結果を発表させない。二次エンドポイントのなかで試験薬に有利な箇所のみを強調して宣伝する。などの手段がとられる。

また一次エンドポイントに差がつかず、二次エンドポイントにおいて試験薬有利な点を探しだしそれを大々的に報道する、いわゆるSPINは枚挙にいとまがない。代表的にはVALUE試験1)である。

#### 1) PROBE法のピットホール

近年、とくにわが国では二重盲検法が施行しにくいという実状からPROBE法が広く用いられるようになってきている。PROBE法とは、医師も被験者も試験薬群か、対照薬なのかが分かっている方法である。しかしもし担当医がエンドポイント発生と判断し、そのレポートがイベント判定委員会に送付された場合、イベント判定委員は、そのイベントがどちらの群で発生したのかは分からない仕組みである。PROBE法は、二重盲検法にくらべて実行しやすく、かつ患者にも説明しやすいことからわが国の臨床試験でも好んで用いられている方法である。

ARBバルサルタンの心血管合併症予防効果を非ARB治療と比較したJIKEI-HEART試験2)、KYOTO-HEART試験3)ではこの方法が用いられている。どちらの試験においてもARBの方が非ARBに比べて格段に優れているという結果を導きだしている。一次エンドポイントとしては、心筋梗塞、入院を必要とする心不全、入院を必要とする狭心症などを含めた複合心エンドポイントを設定しており、その内訳をみると、心筋梗塞や心血管死では両治療群に有意差は認めないが、狭心症、心不全、一過性脳虚血発作において大幅にARBに優れているという結果を導いている。

実は、PROBE法ではエンドポイントの設定において現場の担当医師の判断が入りやすいエンドポイントを設定してはいけないのである。同じバルサルタンを用いて二重盲検法で行われた臨床試験であるVALUE試験1)では、一次エンドポイントには有意差はみられなかったものの、二次エンドポイントである心筋梗塞においてバルサルタンの方が比較対照薬であるアムロジピンよりも有意にそ



Working for a healthier world™  
より健康な世界の実現のために

「より健康な世界の実現のために」：この新しいスローガンは、「予防」「ウェルネス」そして、「生涯を通じての健康」に対する、私たちの世界中での取り組みを表現しています。日々の生活の中で、この「より健康な世界」をより身近なものにするために、あなたにもできることがあります。たとえば毎日、のちよっとした工夫で運動不足を解消するよう心掛けたり、食生活に細やかに気を配ったりというようなことです。そんなあなたと一緒に「より健康な世界」の実現を目指して、私たちファイザーは、これからも世界の医療の最前線と連携を図りながら、新薬の研究や開発に力を注ぎ続けます。

あなたにできること。 私たちがすべきこと。

より健康な世界の実現のために。  
ファイザー

Working for a healthier world.

の発症が多いことが示され、また狭心症の発生も有意にバルサルタン群で多いことが示されている。

## 2) 試験結果の発表と報道

○都合の悪いデータは発表しない、あるいは目立たなくするテクニック

企業の経済的支援で行われた臨床試験は、企業にとって都合のよいデータばかりではない、というより最近のARB関連の臨床試験成績はARBに不都合な結果が相次いでいる。

その成績をそのまま発表している研究者は良心的といえよう。しかし中には企業の立場を代弁するかのようは発表をする場合が少なくない。

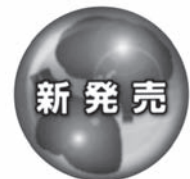
最近の例でいえばCASE-J試験4)がそれにあたる。本試験はARBカンデサルタンとCa拮抗薬アムロジピンの長期的心血管合併症予防効果を比較したもので、一次エンドポイントである複合心血管合併症は2つの群でまったく差がなかった。これだとカンデサルタンとアムロジピンは同等の降圧効果であり、同等の心血管合併症予防効果があり、で一件落着となるところである。しかし実は、併用されていた降圧薬の数は有意にARB治療群に多かったのであるが、このことは国際学会から論文発表までの約1年半どこにも発表されていなかったのである。

心房細動発症予防に対してup-stream治療と称してARBの有用性が不整脈専門家によって説明されてきたが、心房細動発症を一次エンドポイントとして、ARBバルサルタンの予防効果をプラセボと比較したGISSI-AF試験5)によってARBは心房細動再発予防を示さないことが明らかにされている。

## 3) なぜ臨床研究適正評価教育機構 J-CLEAR が必要なのか

大規模臨床試験の情報を適正に評価し、ただしく一般臨床医に伝えることこそは専門医の使命であると考え。専門医は当然のことではあるが、企業ではなく、患者や、一般臨床医の方に目をむけるべきなのであるが、近年は国立大学も行政法人化されたことで、学問的業績よりも集金力が業績として評価されるようになってきていることはEBMの大きな問題点といえよう。

そこでわれわれはこのような日本の医療に鑑みて、NPO法人・臨床研究適正評価教育機構 J-CLEAR (理事長: 桑島巖、副理事長: 植田真一郎) を設立した。一般会員、賛助会員を募集しているので、詳しくはホームページ (<http://j-clear.jp>) をみていただきたい。



直接トロンビン阻害剤

薬価基準収載

**プラザキサ®** 75mg  
カプセル 110mg

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤

処方せん医薬品

(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

**Prazaxa® Capsules 75mg・110mg**

「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」「用法・用量に関連する使用上の注意」につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先: DIセンター



2011年3月作成

## 【感想】

## 紹介

日本国際医学協会常務理事 石橋 健一

本日は元早稲田の総長で、日本高等学校野球連盟会長の奥島孝康先生にお話を伺います。奥島先生は、1963年に早稲田大学第一法学部を卒業され、博士課程を経て1976年に同大学法学部教授になられました。同年8月より1979年1月までパリ大学交換研究員としてパリで生活され、1990年法学部長を経て、1994年から2002年まで第14代総長として活躍され、2002年にはフランス叙勲パルム・アカデミック（教育功労章）を受章されています。2010年4月に早稲田大学名誉教授、同年11月より現在の名誉顧問、また、多数の学会の要職に就かれていらっしゃる、全国大学体育連合会長、日本高等学校野球連盟会長を務められています。先生どうぞよろしくお願ひします。

## 学生スポーツこぼれ話

日本高等学校野球連盟会長、早稲田大学名誉顧問 奥島孝康

- I. 春の高校選抜大会と技量検査場所の怪
- II. 高野連の特待生問題とスポーツ有識者の見識
- III. 日米韓の学生スポーツの対応の違い
- IV. スポーツの意義と民主主義



奥島孝康 先生

発行人	柳澤正義
編集委員	石橋健一, 山田 明, 細田瑛一, 市橋 光, 北島政樹, 首藤紘一, 高倉公朋, 矢崎義雄
編集事務	石橋長孝, 長崎孝枝
発行所	財団法人日本国際医学協会 〒154-0011 東京都世田谷区上馬1-4-10 井上ビル502号室 TEL 03(5486)0601 FAX 03(5486)0599 E-mail : admin@imsj.or.jp URL : http://www.imsj.or.jp/
印刷所	有限会社 祐光
発行日	平成23年7月31日



# INTERNATIONAL MEDICAL NEWS

International Medical Society of Japan

Since 1925



July 31, 2011

Published by International Medical Society of Japan, Chairman,

Board of Directors: Masayoshi Yanagisawa, MD, PhD

Editors: K. Ishibashi, MD, PhD, A. Yamada, MD, PhD,

S. Hosoda, MD, PhD, K. Ichihashi, MD, PhD, M. Kitajima, MD, PhD,

K. Syudou, PhD, K. Takakura, MD, PhD, And Y. Yazaki, MD, PhD

Room502, Inoue Building, 1-4-10 Kamiuma, Setagaya-ku, Tokyo154-0011, Japan.

TEL 03(5486)0601 FAX 03(5486)0599 E-mail:admin@imsj.or.jp URL:http://www.imsj.or.jp/

## The 399th International Symposium on Therapy

The 399th International Symposium on Therapy was held at the Gakushi Kaikan in Tokyo on May 26, 2011. Dr. K. Ishibashi, Managing Director of the International Medical Society of Japan (IMSJ), presided over the meeting.

### Introductory Message from the Chair

Mega Clinical Trial ~ The Light and Shadow

Kenichi Ishibashi, MD, PhD  
Managing Director, IMSJ

In recent years, a number of large-scale clinical trials have been administered in Japan, and it has become more prevalent to see spectacular presentations of their results in international academic conferences or in medical journals with high impact factor. Evidence derived from them plays an important role in the creation of guidelines and everyday practices where ethical and accurate information is required.

However, many of large-scale clinical trials are funded by related pharmaceutical companies, and we cannot say everything is delivered ethically and accurately, especially the way results are concluded and the way unfavorable results are treated. Moreover, the reality maybe that doctors cannot spend every minute investigating the contents of the outcome due to its volume and doctors are swayed by such evidence.

Today we have invited two guest speakers, Dr. Mitsuyoshi Urashima and Dr. Iwao Kuwajima who will give a speech about the correct approach to comprehending large-scale

clinical trials taking into account the aspects of the trials closed to public.

### Past, Present and Future of Mega Clinical Trial

Mitsuyoshi Urashima, MD, PhD

Jikei University School of Medicine, Associate Professor

### Past

#### Beriberi

Before found of vitamins, Kenkan Takaki, who is a founder of Jikei University School of Medicine, determined that beriberi occurs in patients with deviated food habit. He raised ratio of nitrogen to carbon and succeeded in preventing beriberi. This is the first intervention trial in Japan.

#### Thalidomide

Dr Lenz who was an obstetrician noticed possibility of thalidomide in triggering malformation. At that time, thalidomide has been already spread all over the world except the US. FDA in US rejected marketing of thalidomide in the US because it lacked clinical evidence. We should consider justice for clinical trials.

### Present

#### VIOXX

COX2 inhibitor "VIOXX" was stopped selling in 2004 after marketing. The evidence of clinical trial was pressed in "New England Journal of Medicine" 2000 and FDA approved marketing

of the drug. However, the drug was proved to raise risk of myocardial infarction by observational studies and meta-analysis. By this, post marketing surveillance system has been strengthened. Moreover, International committee of medical journal editors demands all the authors to disclose potential conflict of interest.

## Future

### Evidence-based policy making

Institute of medicine (IOM) tries to review health related topics by specialists, and summarize in booklets. Politicians use these booklets summarized by IOM and implement "Evidence-based policy making".

### Perception of Clinical Trials and the Intention of the Establishment of J-CLEAR

Iwao Kuwajima, MD, PhD  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

#### Making critical review of large-scale clinical researches.

In this age, many of the large-scale clinical researches, in fact, are sponsored by pharmaceutical companies whose products are the subject of evaluation. Although 65% of the drug company sponsored-studies reported positive findings for the sponsor's drug, less than half of that percentage of the NPO-sponsored studies reported positive findings. What does this difference mean? That is to say, if study research is likely to show a disadvantageous result to the sponsor's drug, the sponsor withdraws the financial support to the research or does not let the information be publicized. When a positive outcome is not found in the study, they find ways to appeal

the significance of their drugs such as emphasizing favorable results from the secondary endpoints.

Also, this publicizing method, reporting extensively on the advantages from the secondary endpoints when no significance is found in primary endpoints, is known as SPIN selling, and there is no end to it. The VALUE trial<sup>1)</sup> is a typical example whose outcome demonstrated the opposite of what the drug companies would like to see.

#### 1) Pitfalls of PROBE Design

In recent years PROBE Design (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) is widely used due to the fact that the double blind method is difficult to be administrated in our country. PROBE method means that both parties of doctors and participants know if the participants are in the experimental group or control group. However, when the attending physician judges the occurrence of endpoint and the report is sent to a blinded end-point committee, independent of this trial and not informed of the allocation of the participants, evaluate the outcome of the study. PROBE trials have the advantages of lower cost, greater similarity to standard clinical practice compared to the double-blind tests, and ease of explanation to the patient, which makes the trials more preferable.

This method is used in the JIKET-HEART Study<sup>2)</sup> and the KYOTO-HEART Study<sup>3)</sup> which compared the preventive effects of the addition of the angiotensin II receptor blocker (ARB) valsartan on cardiovascular complications with those of conventional treatments without ARB. Both studies found the significance of the ARB treatment compared to the one without ARB. They assessed the primary composite endpoints such as myocardial infarction and cardiac insufficiency requiring hospitalization, and angina pectoris requiring hospitalization.



高親和性ARB/持続性Ca拮抗薬配合剤 薬価基準収載

# レザルタス<sup>®</sup> 配合錠HD

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること  
オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン配合錠

◆効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)  
**第一三共株式会社**  
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

2010年12月作成 (1101)

They concluded that there was no significant difference in the incident of myocardial infarction and cardiovascular mortality. However, they demonstrated that ARB valsartan significantly reduced the incidence of angina pectoris and congestive heart failure, and transient cerebral ischemic attack.

Attending physicians are not supposed to assess endpoints that are susceptible of his/her subjective judgment. In VALUE trial<sup>1)</sup> that used the double blind method tested the effect of the same valsartan. Although the research did not demonstrate any significance in primary endpoints, it showed that ARB valsartan significantly increased the incidence of myocardial infarction which was the secondary endpoints. And the incidence of angina pectoris increased in the same manner.

## 2) Review of the trial outcomes and press report

Techniques to conceal inconvenient data for the pharmaceuticals or to make it discrete

It said that recent company sponsored-studies do not necessarily show advantageous results. As a matter of fact, ARB related studies have demonstrated a spate of inconvenient outcomes. Honest presentation is much appreciated; however, quite a few researchers present the results speaking of the sponsors.

CASE-J trial<sup>4)</sup> is an example of this phenomenon. This prospective research compared the preventive effects of ARB candesartan and CCB amlodipine against long-term cardiovascular complications and did not show any difference in the primary endpoint of composite cardiovascular complications. Under this founding, this case should have been closed with the conclusion saying candesartan and amlodipine have equal hypotensive effects and preventive effects on cardiovascular complications. However, the fact was that the number of antihypertensives taken together was significantly large in the ARB treatment

group. This truth came out for the first time in the scientific paper which was submitted a year and a half later from the presentation at the scientific meeting of the international society.

Although electrophysiologists have explained the effectiveness of ARB as up-stream therapy for the prevention of atrial fibrillation, GISSI-AF trial<sup>5)</sup> demonstrated that ARB did not have the preventive effects on arterial fibrillation while testing the preventive effects of valsartan compared to placebo while recurrence of atrial fibrillation was the primary endpoint.

## 3) Why is the Japanese Organization of Clinical Research Evaluation and Review (J-CLEAR) needed?

We believe that the true mission of medical specialists is to make accurate evaluations of the data from large-scale clinical trials and to inform the general clinicians about the results precisely. It is only natural for the medical research specialists to pay attention to the patients and/or general clinicians not to the private companies; however, it has become a huge problem of evidence-based medicine that even the national universities are evaluated based on the ability to collect money rather than its academic achievement since they have been turned into independent agencies.

Thus, observing and taking such medical situations into consideration, we established the Japanese Organization of Clinical Research Evaluation and Review (J-CLEAR: Chairman - Dr. Iwao Kuwajima, Vice-Chairman - Dr. Shinichiro Ueda) . We are currently recruiting regular members and supporting members, so please look through our homepage for more details (<http://j-clear.jp>) .

経口避妊剤  
**アンジュ® 21・28錠**  
レボノルゲステル・エチニルエストラジオール錠  
処方せん医薬品 注意—医師の処方せんにより使用するこ

新基準準末錠  
**ANGE®**

■効能・効果、用法・用量、禁忌を含む  
使用上の注意等については添付  
文書をご参照ください。

製造販売元（資材提供元）  
**あすか製薬株式会社**  
東京都港区芝浦二丁目5番1号  
総代理  
**武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2009年6月



**Introduction of the speaker of discourse**

Kenichi Ishibashi, MD, PhD  
Managing Director, IMSJ

Today, we have a great opportunity to hear from Professor Takayasu Okushima, who was a former president at Waseda University and currently is the chairman of the Japan High School Baseball Federation. Graduating from the School of Law I at Waseda University in 1963 and completing its Doctoral Program, Professor Okushima became a professor at the university in 1976. From August 1976 to January 1979, Dr. Okushima attended the University of Paris through the University Research Exchange Program. Serving as Dean of School of Law in 1990, Professor Okushima served as the 14th president of Waseda University from 1994 to 2002 and received the Academic Palms (educational performance award) conferred by France in 2002. Professor Okushima has been a professor emeritus since April 2010 and served in key positions including Executive Advisor for Academic Affairs from November 2010 and in many academic societies. Professor Okushima currently serves as the president of the Japanese Association of University Physical Education and Sports and the chairman of the Japan High School Baseball Federation. Please welcome our honored guest, Professor Takayasu Okushima.

**Small interesting stories of student sports**

Takayasu Okushima, PhD  
Former President of Waseda University

- I. Questionable conduct of National High School Baseball Invitational Tournament in this spring and The May Technical Examination Tournament
- II. Education and baseball scholarship issue of Japan High School Baseball Federation and the views of sports intellectuals
- III. The difference in reactions to student sports between Japan and Korea
- IV. Purpose of Sports and democracy

Didier Robcis / Interlinks Image - Dung Vo Trung / Interlinks Image - Denis Félix / Interlinks image - Avril 2008



サノフィ・アベンティスは、医薬品およびワクチンの  
研究開発を通じ、多くの人々のQOLの  
向上に取り組んでいます。

**サノフィ・アベンティス株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 東京オペラシティタワー [www.sanofi-aventis.co.jp](http://www.sanofi-aventis.co.jp)

**sanofi aventis**

Because health matters