

第2回高血圧症治療薬の臨床研究事案に 関する検討委員会 説明資料

ノバルティスファーマ株式会社

2013年9月2日

アジェンダ

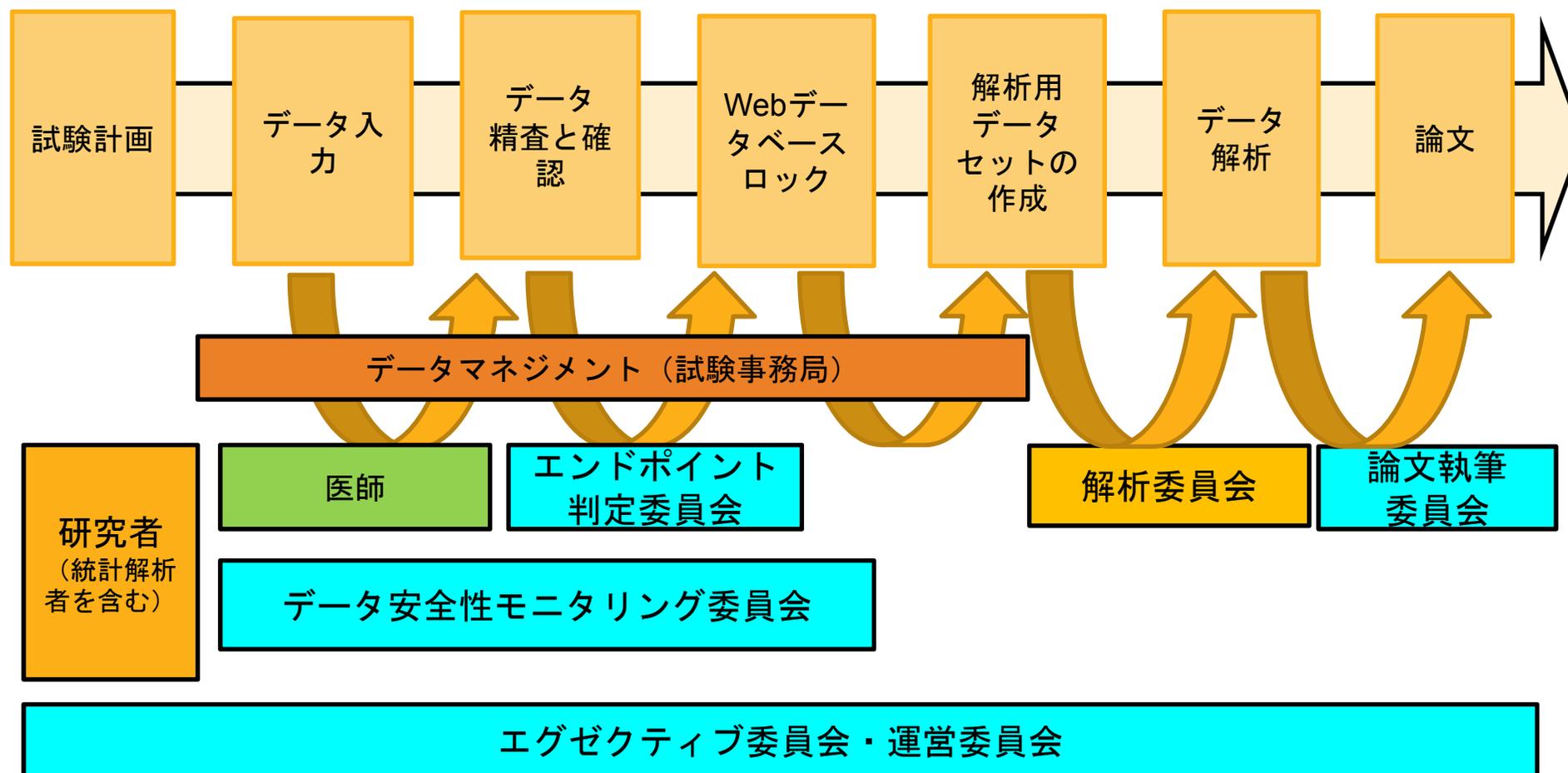
- 説明を依頼された事項
- 医師主導臨床研究の流れと役割分担
- バルサルタンの医師主導臨床研究の問題点
- データの品質確保
- 医師主導臨床研究に関連する環境変化
- ノバルティスが実行に移している委受託契約方式臨床研究
- まとめ

説明を依頼された事項

- 「臨床研究の発案→プロトコール作成→研究実施→データ整理→論文作成」という一連の流れについて、誰がどこでどのように各プロセスに関与し、決定を行うかについて
 - 現在一般的に行う場合の流れ
 - 当時の流れ
 - 弊社が認識している当時の問題点と再発防止策

医師主導臨床研究：一般的な流れ

PROBE法を用いた試験：KYOTO Heart, JIKEI Heart, NAGOYA Heart, VART



SMAT試験については、参考資料末尾参照

医師主導臨床研究：各プロセスにおける一般的な役割分担

臨床研究を統括する者が全体の責任を持ち、各担当者・専門家が協力する



臨床研究の場合	プロトコール作成	データ入力	データレビュー・データベース固定	データ解析	論文作成	(参考情報) 開発治験の場合
臨床研究統括者 & 担当 医局 (大学内)	R		C*	C	R	臨床治験統括者 & 担当 部署 (通常社内)
実施医師 (病院・医院)		R				治験実施責任医師 (病院・医院)
データマネジメント (大学内)			R			データマネジメント 担当部署 (通常社内)
統計解析組織 (大学内もしくは外部委託)	C		C	R	C	統計解析担当部署 (通常社内)

*:問題症例の取扱方針など、臨床的な判断に関しては責任を持つ

R: 責任
C: 貢献

医師主導臨床研究：データベース固定に向けた一般的な役割分担

臨床、データマネジメント、統計がそれぞれの役割に基づき協力して行う



臨床研究の 場合	データ取扱方針の 作成	データレビュー	エンドポイント の採否	データベース 固定	(参考情報) 開発治験の 場合
臨床研究統括者 から指名された 事務局メンバー および／または データマネージ メントグループ (大学内)	<ul style="list-style-type: none"> 医学的な観点から インプット (異常値の取り扱い など) データの整合性の 観点からのイン プット 	<ul style="list-style-type: none"> 医学的な観点か らレビュー データの整合性 の観点からレ ビュー 		<ul style="list-style-type: none"> 固定の宣言 データの保管、 管理 	臨床治験担当部 署 (通常社内) データマネージ メント担当部署 (通常社内)
統計解析組織 (大学内もしくは外部 委託)	<ul style="list-style-type: none"> 統計的な観点から、 欠測値などの取り 扱いについてイン プット 	<ul style="list-style-type: none"> イレギュラーな データがあれば、 取り扱いについ て相談 			統計解析担当部 署 (通常社内)
エンドポイント 委員会 (外部専門家)			<ul style="list-style-type: none"> 主要エンドポイ ントの採否につ いて決定 		エンドポイント 委員会 (外部専門家)

バルサルタン医師主導臨床研究：ノバルティスの社員の主な役割 社内調査に基づく

試験	プロトコール作成	試験の実行	データ整理	論文作成
JIKEI Heart	相談にのる	各種委員会に出席	委員会に出席	一部の解析を行う
KYOTO Heart	相談にのる	各種委員会に出席	委員会に出席	解析を行う
Nagoya Heart	相談にのる	各種委員会に出席	委員会に出席	解析委員会に出席
VART	なし	なし	なし	相談にのる
SMART	研究員としてすべてに参加			

注：SMARTについては、滋賀医科大学に研究員として所属した者の関与について記載

バルサルタン医師主導臨床研究：実施された当時の問題点の要約

社内調査および KYOTO Heart Study, JIKEI Heart Studyの報告書より

利益相反

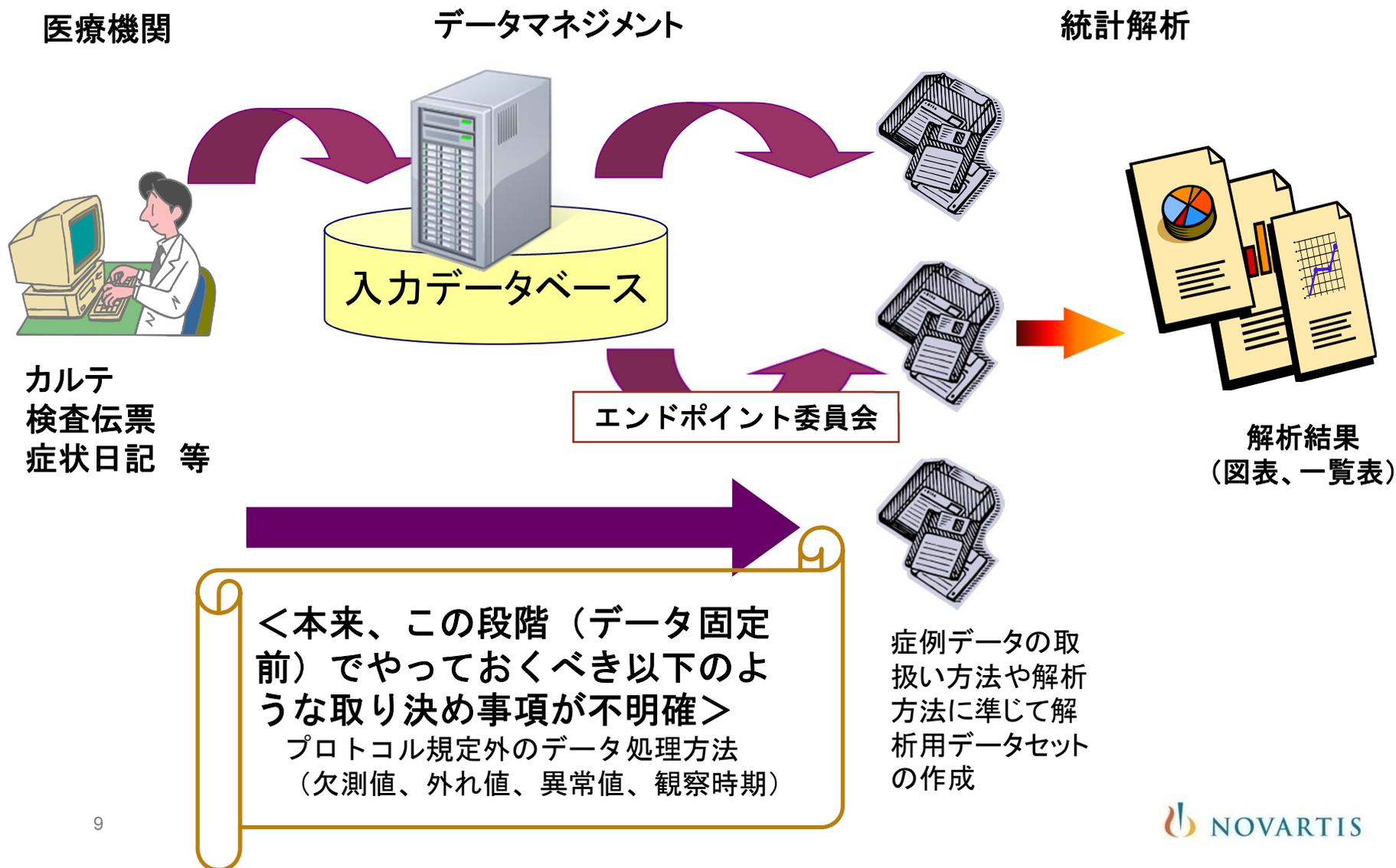
- 透明性がなかった。
- 基準・規制が明確でなかった。

データの品質

- データマネジメントが脆弱であった。
- 解析用のデータセットが複数あり、それぞれいつ固定されたかがわからない。
- 解析計画書が作られていない。また、結果をみながら、あるいは論文を作成しながら解析していた可能性が高い。
- カルテ等の原資料との照合、QC (品質管理)、QA (品質保証) のシステムがなく、第三者による客観的なチェックがなされていない。
- 資料・記録の保管が十分になされていない。

バルサルタン医師主導臨床研究：データマネジメントにおける問題点

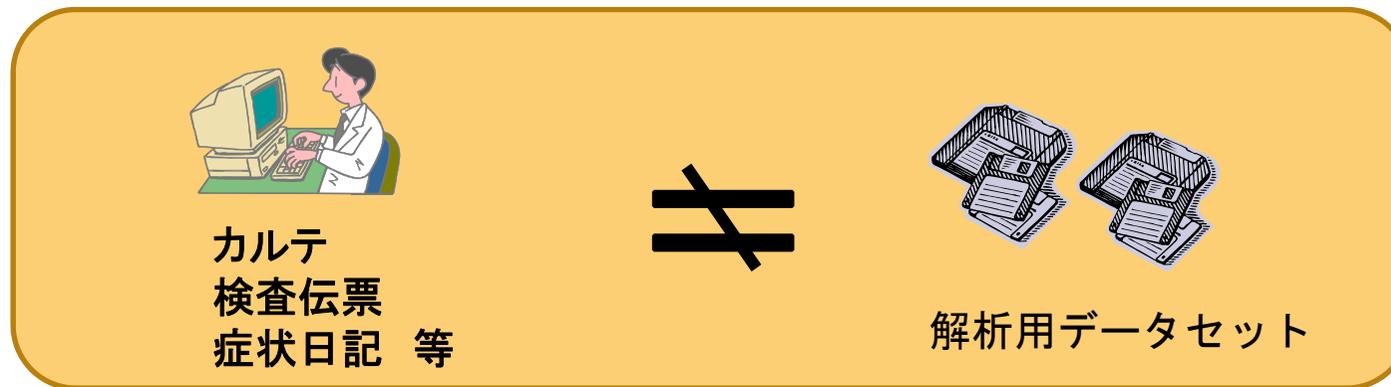
KYOTO Heart Study, JIKEI Heart Studyの報告書から推定



データの品質確保：データの取扱いにおける一般的な問題

解析用データセットとカルテとの関係

- 解析用データの妥当性の調査には、カルテとの照合に加えてデータの取扱い規定との照合が必要となる。



一般的には、カルテと解析用データは完全には一致しない。例えば、

- 欠測値（測定ミス/不可など）の存在
- 同じ項目で複数の測定データが存在
- 不定期な時期に測定値が存在
- 最後のデータを欠測値に補完して解析
- 平均値あるいは一方のデータのみを解析に採用
- 一律のルールで解析用の時期を決定

データの品質確保：データのエラー率に関する情報

文献報告

Nahm.Mら¹⁾は、1978年から2008年までにエラーに関する記述がある文献93報を調査した。データのエラー率の平均は9.6%であり、エラー率にはバラツキが大きいことを報告している。

	10,000フィールドあたりのエラー数			
	中央値	平均値	最小値	最大値
医療記録からのデータ抽出	647	960	70	5,019

1): Nahm,Meredith, "Data Accuracy in Medical Record Abstraction" (2010). UT SMBI Dissertations (Open Access). Paper 15.

データの品質確保：プロセスごとの品質確保のための手法

開発治験で取り入れられる手法

	データ入力	データマネジメント	プログラミング・解析	報告書（論文）作成
実施者（部門）による品質確保のための作業	<ul style="list-style-type: none"> カルテ等の原資料との照合 ダブルエントリー 	<ul style="list-style-type: none"> データベースのユーザー受け入れ試験 データのロジカルチェック（コンピュータ&マニュアルチェック） 適宜入力データに関する医師への確認 	<ul style="list-style-type: none"> ダブルプログラミングによるプログラムバリデーション 解析出力結果のチェック 	<ul style="list-style-type: none"> 解析出力結果と報告書（論文）の整合性チェック
第三者による監査	<ul style="list-style-type: none"> ランダムに選んだ施設へのサイト監査 	<ul style="list-style-type: none"> プロセスの頑健性を定期的にシステム監査 		

データの品質確保：試験デザイン・プロセスの信頼性確保

一般的留意事項

- 二重盲検比較試験で実施することが望まれる。
- 実施可能性の観点から、PROBE法が使用される場合もあるが、その場合、以下のような点に特に注意する。
 - 担当者、委員会の役割およびプロセスについて明確にする。
 - 客観性の高い主要エンドポイントを用いる。
 - 解析計画、データ取扱方針については計画段階に決める。
 - すべてのデータの取り扱いについて、遅くともデータベースロックの前に決める。
 - 盲検性の確保
 - エンドポイント委員会での盲検性を確保する。
 - 臨床研究チームにおいても、可能な限り割付けコードの盲検性を維持する。
 - 中間解析を伴う場合には、独立した統計家を用意する。
 - 資料、記録の管理を行う。

医師主導臨床研究に関連する環境変化

医師主導臨床研究の改善は、産学連携の重要領域として期待されている。

- 日本における臨床研究に関する指針は、ここ数年でその整備が大きく進展し、ノバルティスの社内規定も適正化しました。
 - バルサルタンの医師主導臨床研究が開始された2001年から2004年当時、日本の医師主導臨床研究は黎明期にありました。
 - 2009年4月施行の「臨床研究に関する倫理指針」（全面改訂）により、臨床研究をとり巻く環境の変化に対応し、研究倫理や被験者の保護の一層の向上が図られ、臨床研究の指針の整備が大きく前進しました。また、2011年2月に日本医学会による「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」が発行されました。
 - ノバルティスは、日本においても最高の水準で研究への援助を行うため、業務プロセスを適宜改訂し更新してきました。
- 日本の臨床研究の信頼を回復するためには、臨床研究の透明性と研究を行うガバナンスの更なる改善が必要であり、その取り組みにノバルティスは全面的に協力します。
 - KYOTO Heart Studyの論文が撤回される前から、主要な学会や業界をリードする著名な先生方は、臨床研究の透明性を確保するよう求めておられました。
 - バルサルタンの医師主導臨床研究の問題に対する論評においても、この問題は一企業を超える全体の問題であるとし、ガイドラインの強化と透明性の確保の必要性が述べられています。
 - ノバルティスは、日本における臨床研究（医師主導試験を含む）の実施および資金提供に関し最高水準の基準に従って社内規定を整備していきます。
 - 適切と判断されるのであれば、ノバルティスは、世界のノバルティスグループが最高水準の基準で構築してきた臨床研究の実施と資金に対する支援の経験を活かし、日本の臨床研究の指針の改善と環境整備に全面的に貢献したいと考えています。

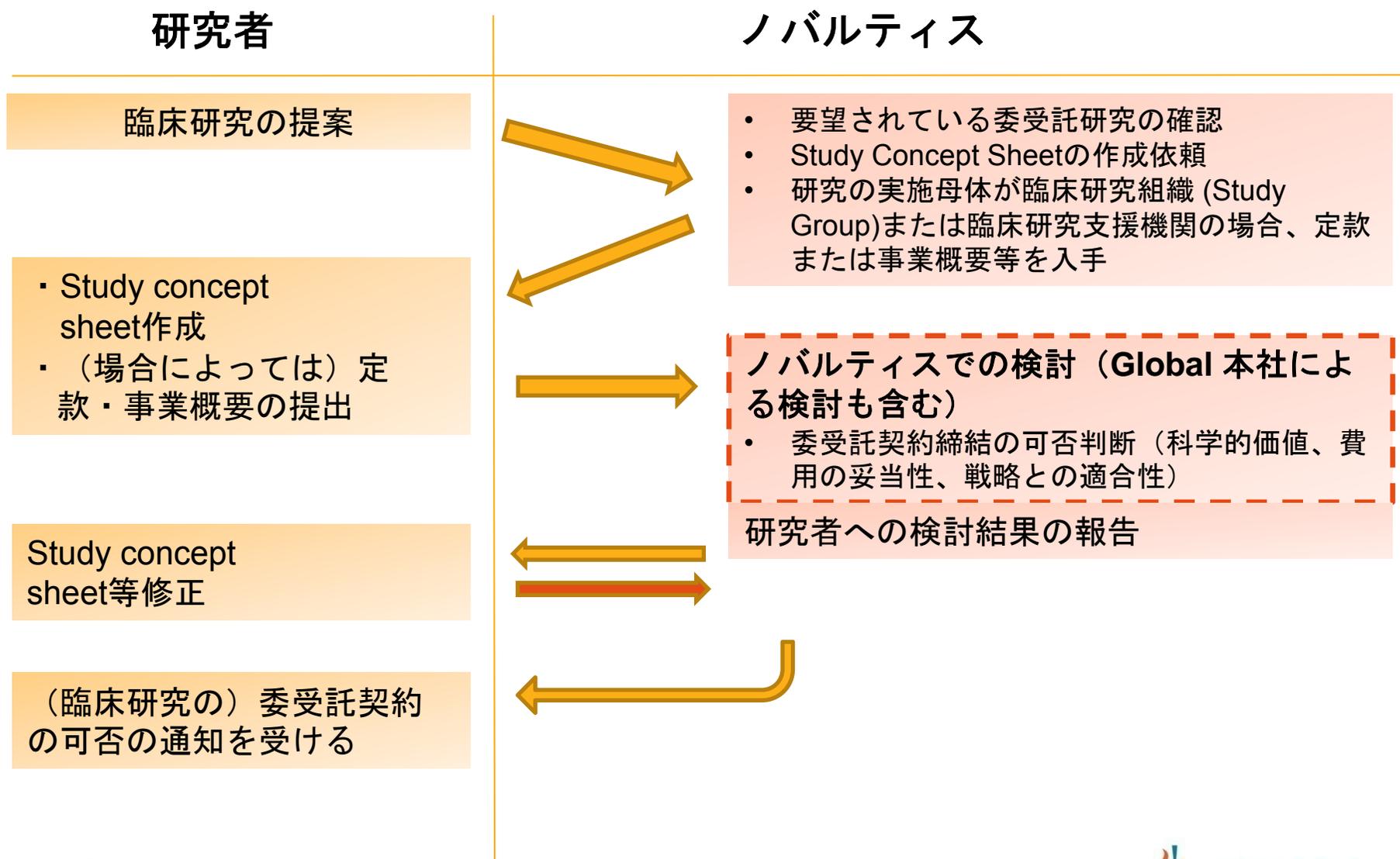
ノバルティスが実行に移している委受託契約方式

SOP : SOP-0018904 「Evaluating, Approving, and Implementing Requests for Support of Third Party-Sponsored, Investigator Initiated Trials, Version 6.0」

- 医師主導臨床研究は、ノバルティスから独立して提起されなければならない。
- ノバルティスによる医師主導臨床研究へのかかわりは、委受託研究契約に基づく研究対価の支払いという形態でのみ許可される。それ以外の形態は、契約を締結し、薬事部門および法務部門の見解を得て、ノバルティスのグローバル及びローカルで定めたガイドラインに従って行われる場合にのみ許される。
- 医師主導臨床研究の提起は、研究者の専門的知識、能力、経験、研究の有益性の評価、およびその審査を経た社内の正式な承認を得た後に、研究者に商業的影響が及ばない場合にのみ行うことができる。
- 医師主導臨床研究の対価は適切な金額内でなければならない。また、当該研究の対価であることを示す書式で文書化されなければならない。
- ノバルティスの社員は、試験デザインの策定、データハンドリング・解釈や試験の中核にかかわるいかなる活動も行ってはならない。
- ノバルティスは、研究成果が遅滞なく公表されるよう研究者へのフォローアップの責務を負う。

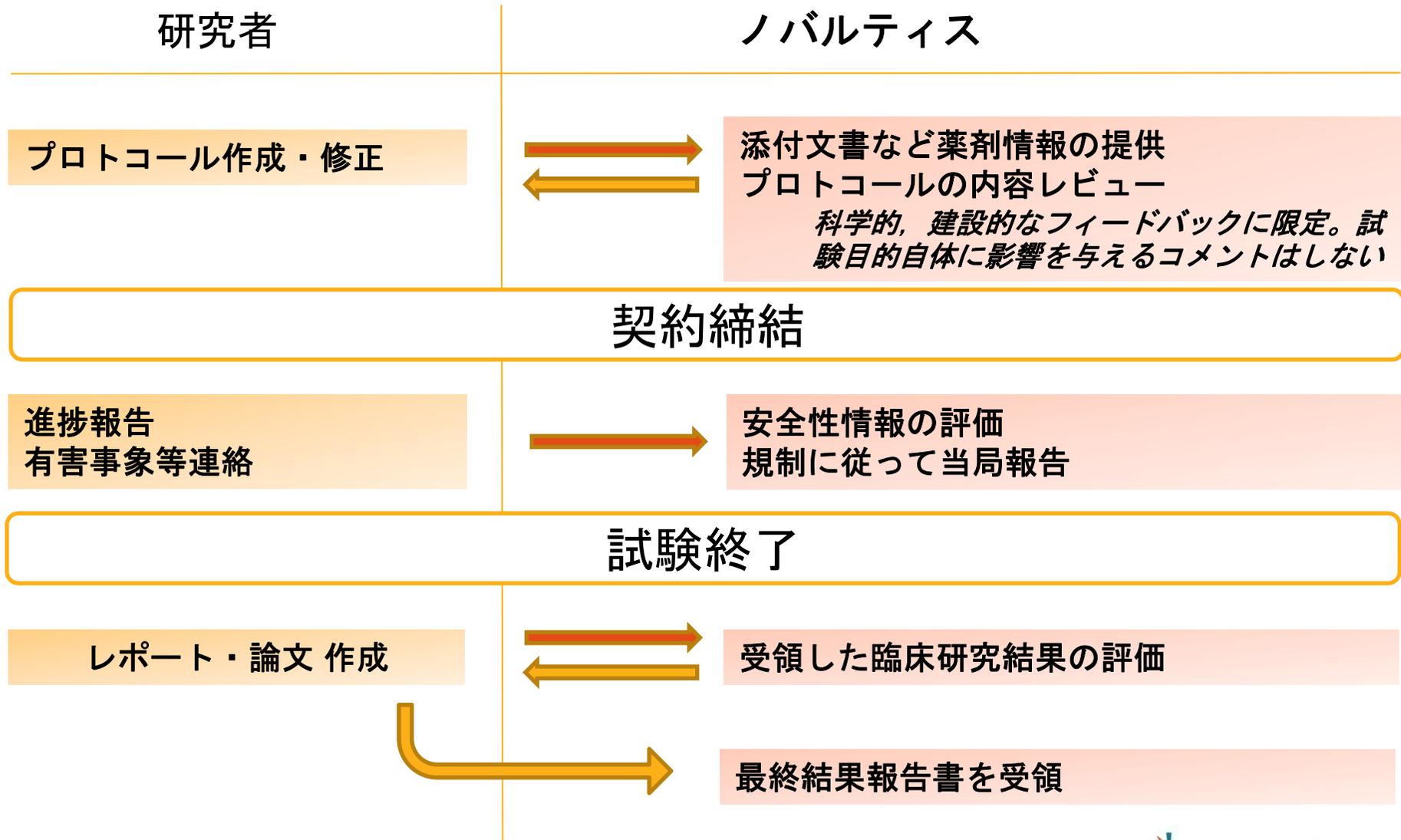
ノバルティスが実行に移している委受託契約方式

手順1：研究者からStudy concept sheetを入手し、委受託研究契約の可否を判断する



ノバルティスが実行に移している委受託契約方式

手順2：プロトコール作成～報告書受領



まとめ

1/2

- ノバルティスは、データ及びデータマネジメントに関する記録の一切を持っておらず、提示した問題点は、社内調査結果と各大学からの報告内容を開発治験で求められる一般的プロセスと対比して行ったものです。
 - 医師主導臨床研究にあっても、専門的背景を基にした役割分担は必須であり、作業量が膨大であることから当時も互いに協力して各プロセスを遂行していたものと考えます。
 - データの恣意的な操作は論外として、当時の状況からみて、ある一定のヒューマンエラーは内在していたと考えられます。その前提で、データの品質が論文の科学的結論にどの程度影響しているかを評価すべきと考えます。
 - 真相究明に向けて、大学の調査に協力することを改めてお約束します。

まとめ

2/2

- ノバルティスは、先に発表した再発防止策を徹底するとともに、2010年から独自に推進している契約型臨床研究に移行することにより、医師主導臨床研究の透明性及び独立性を担保します。
- ノバルティスは、臨床研究の品質保証を改善する仕組み作りに積極的に貢献します。
 - 特に、データマネジメント、統計解析を担う人材の確保、教育は必須と考えます。

參考資料

中間解析の状況

PROBE法を用いた4試験（各論文から情報を抽出）

	JIKEI	KYOTO	Nagoya	VART	本来の中間解析で求められること
実施回数	3	3	不明	複数回（年1回）	実施体制/運用方法については、事前の取り決めが重要である 例えば、 1) 各委員会の役割と責任、運用方法など 2) 解析実施体制 3) 解析実施のタイミング/回数 4) 継続/中止の判断基準&方法 5) 独立性の確保
誰が実施するか	データ安全性モニタリング委員会 解析は大阪市立大統計解析グループ	DSMB 解析はLouis Pasteur Center	不明	不明 解析は大阪市立大	
結果の開示の対象者	勧告案は、実行委員会と運営委員会に提示	不明	不明	不明	
判断結果	解析結果（群間の有意差）で決定	解析結果（群間の有意差）で決定	試験期間の長期化により打ち切り	試験期間の長期化により打ち切り（推定）	

データ固定に関する一般的留意事項

- データマネジメント責任者が行う。
- 固定宣言には、日付、時間、固定者の情報を含める。
- 固定に必要な要件
 - カルテ等の原資料との照合が終わっている。
 - データの整合性確認が終わっている。（クエリーの解消）
 - イレギュラーなデータの解析上の扱いが決まっている。
- 固定データの保護（アクセス制限、環境整備）
 - 固定後にアクセスした場合の履歴を適切に管理する。

医師主導臨床研究：一般的な流れ

SMART

