

# Seeding trialの発見とPROBE試験の危うさ

齊尾 武郎

フジ虎ノ門健康増進センター

## Discovery of the “seeding trial” and misgivings about PROBE studies

Takeo Saio

Fuji Toranomon Health Promotion Center

### Abstract

**Background** : In August 2008, an article and a corresponding editorial were published claiming to demonstrate a former study article published in the journal was a so-called “seeding trial” in the *Annals of Internal Medicine*. Apparently, it was the first time which showed the direct evidence of the existence of “seeding trials”.

**Method** : Non-systematic review of the literature concerning “seeding trials”.

**Results** : The “seeding trials” are a kind of market masquerading as research though it is not widely known yet. As those kinds of researches are performed as open-labeled clinical trials, the study design of PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) can be used for its implementation in daily clinical settings.

**Conclusions** : We should be cautious in appraising the PROBE study articles for their possibility of being “seeding trials” because their true purposes are not finding new scientific evidence, but promoting and marketing drugs.

### Key words

seeding trials, PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint), marketing, drug industry, deception

*Rinsho Hyoka* (Clinical Evaluation) 2010 ; 37 : 517-22.

## 1. 幻の臨床試験

Seeding trial (種まき試験) —それは長らくその存在が指摘されてきたものの、その直接的な証拠が見つからなかった、マーケティングを主目的とする、倫理的にも科学的にも問題の多い“幻の臨床試験”である。2008年のこと、その“幻”の存在を裏付ける直接的な証拠が見つかったという話がトップジャーナルに掲載された<sup>1)</sup>。本稿ではこの seeding trial をめぐる問題をまとめてみたい。

1994年のこと、当時の米国食品医薬品局 (FDA) 長官、David Aaron Kessler を筆頭著者とする“Therapeutic-class wars” (治療薬の階級闘争) と題する特別論文 (special article) がニューイングランド医学雑誌 (*New England Journal of Medicine: NEJM*) に掲載された<sup>2)</sup>。この論文は競合薬の群雄割拠する成熟した処方薬市場で製薬会社がさまざまなマーケティング手法を駆使して医師の処方行動を変容させ、自社製品のシェアを伸ばし、あるいは新製品を食いこませているかをその3つの手口の点からまとめたものである (Table 1)。

この3つの方法に共通する問題は、科学的根拠に乏しく、消費者・社会の利益につながらない営利行為を助長するものということである (この他、近年では、臨床的意義の乏しい“病氣”を宣伝する disease-mongering<sup>3)</sup> もマーケティング手法として問題となっている)。むろん、問題とされるそれぞれの行為について、正当性を申し立てるこ

ともできよう。だが今を遡る1994年当時、すでに米国の医薬品取締当局であるFDAが製薬会社の激しいマーケティング活動に対し、危機感を持っていたことは銘記しておく必要がある。

なお近年の本誌の報告の中で、オランダのユトレヒト大学の研究者らが、“製薬企業が、医学界の「オピニオン・リーダー」の中から、科学とマーケティングの両方に奉仕するような研究者を採用するという単純な構図は棄て去るべきである。「種まき試験」(seeding trials, 有効性・安全性の検証のためというよりは、一般の医師らに薬の名前を知ってもらうために行う臨床試験) は禁止すべきである”と論じていることが紹介されている<sup>4)</sup>。

## 2. Seeding trial

さて、上述の論文で初めて問題となった“seeding trial”とはどのようなものだろうか。その特徴・問題点を表にまとめた (Table 2)。

Seeding trial は本来実施する必要のない、科学的・臨床的な意義に乏しい臨床試験を、試験により得られる些細な科学的知見を強調することにより実施の正当性を主張して実施するものである。しかしながら、科学的・臨床的な意義に乏しく実施してはいけない試験であることを証明することは困難であり、また、新薬の販売促進という試験の実施の隠された意図も公表されることがないため、その実施にまったく制限がかからない状態となっている。

個々の seeding trial の実施の正当性について

Table 1 Marketing techniques to change prescribers' behaviors

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>seeding trials (種まき試験)</b> : 隠された目的が市販後の医薬品の宣伝のために行われる臨床試験であって、表向きは科学的な仮説を検証する目的であることを謳うもの。</li> <li>2. <b>false and misleading claims (誤解を招く紛らわしい宣伝)</b> : 安全性や有効性などで、自社製品に都合のいい情報のみを選択して宣伝すること。</li> <li>3. <b>switch campaigns (切り替えキャンペーン)</b> : 売れ行きの良い他社薬から、より安価で有効性の高い類似薬たる自社薬に切り替えるよう、広告宣伝活動を行うこと。</li> </ol> |
|--|

は、さまざまな理由づけは可能であろうが、一般的な常識に鑑みて、やはり臨床試験に関する基本的知識を有さない者が“研究者”として、臨床試験の実施医師となることは、ふさわしくないのではないか。いっぽう、市販後の製剤を使ってオープン試験として実施される seeding trialこそが、実地の臨床に即した倫理的かつ実践的な臨床試験

なのだから、実験的介入という側面が新薬の承認を目的とする臨床試験である治験よりは少ない以上、試験実施医師は臨床試験に関する基本的知識を必要としないのだ、という抗弁もあろう。ならば、そのような試験で得られる科学的知見にいかほどの価値があるのかも問われねばなるまい。すなわち、seeding trialを防ぐ現実的な唯一の手段

Table 2 Characteristics and issues of seeding trials

<p>◆製薬会社がスポンサーとなって行われる科学的な価値の低い臨床試験であり、真の目的は自社製品の売り上げを伸ばすことである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●患者数が多く、競合薬のひしめく成熟した処方薬市場（抗潰瘍剤、降圧薬、鎮痛薬、抗うつ薬など）で行われるマーケティング手法である。</li> <li>●だが真の目的が研究倫理審査委員会、研究対象者たる患者、試験実施医師、結果が公表される医学雑誌の編集者等に明らかとされることはまったくない。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・おそらくは史上初めて、製薬会社の内部資料から真の目的が暴露されたケースとして、ADVANTAGE試験<sup>5)</sup>が俎上に上った<sup>6)</sup>。</li> </ul> </li> <li>●Seeding trialが行われるのは、それがマーケティング手法として有効だからである<sup>7)</sup>。</li> </ul> <p>◆エビデンスとしての価値の低い研究デザインを用いていることが多い。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Seeding trialで行われる臨床試験は対照薬がなかったり、ランダム化はされていてもブラインド化されていなかったりすることが多い。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・今日では研究デザインとしてPROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) 法を採用する場合が問題となる。</li> <li>・ところが、seeding trialであることが史上初めて文書にて証拠付けられたとされるADVANTAGE試験はダブルブラインドランダム化比較試験であり、PROBE試験ではない。</li> </ul> </li> <li>●慢性疾患に対して、本来はもっと長期間行うのであれば臨床的な意義が少ない試験であるにも関わらず、ごく短期間で行われることがある。</li> <li>●本来はもっとエビデンスレベルの高い研究デザインを実施できるにも関わらず、エビデンスレベルの低い研究デザインで試験を実施することは、研究対象者の保護の点から、倫理的に問題がある。</li> </ul> <p>◆研究者としての適格性が不明な多数の医師が、その薬の使用される分野の薬を頻繁に処方する診療現場の医師であるがゆえに、“研究者”として臨床試験に携わり、労力（極めて短い、手間のからない報告書を書くなど）にそぐわない高い対価（少なからぬ謝金・顧問料を受け取ったり、当該試験の研究論文に名を連ねたりすることなど）を得る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●学会でシンポジウムを行ったり、業界誌やインターネットで宣伝したり、医師にダイレクトメールを送ったりするなどして、試験実施医師を大々的に募集する。</li> <li>●高名な医師・学者（オピニオンリーダー）が音頭を取って、当該医薬品の処方医のネットワーク作り（換言すればユーザーの“囲い込み”）をしていると見ることもできる。</li> </ul> <p>◆試験の費用が製薬会社の研究部門からではなく、宣伝部門から出ていることがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●試験費用の分配に公的機関を装うフロント組織が用いられ、試験の費用の真の拠出者が不明なケースも少なくない。</li> </ul> <p>◆その他</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●不必要な処方により医療費の増加を招く。</li> <li>●Seeding trialの試験実施医師（実態は研究者というよりは一般診療の現場の臨床医）を集めた会議で、当該医薬品の適応外処方について議論させ、その様子をまとめた資料を販促用にあちこちの医師に配布することがある。</li> <li>●適応外処方についてseeding trialを行うことがある（既承認薬の新規効能のエビデンス生成や適応外処方の普及による売り上げの増加を目的とする）。</li> </ul>
--

は、その臨床試験がすでに他の臨床試験で得られている科学的知見以上の新たな革新的知見を追加するものであるかどうかにかかっている。また、seeding trialの基本的性質が、①既承認の市販後の医薬品を使用するものであり、②ブラインド化されていないオープン試験であること（したがって、わが国では保険診療の範囲内で実施され、結果的に保険財源を私企業のマーケティング目的に転用していることとなる）、③その圧倒的多数の試験実施医師が実態としては研究者というよりは一般診療の現場の臨床医であり、試験実施施設も研究機関以外の医療機関であり、その数が数十から数千にも上ること、という3点がseeding trialの疑いを持つための手掛かりとなる。ただし、seeding trialとして問題となったADVANTAGE試験はオープン試験ではなく、ブラインドを保つためにnaproxenやrefecoxib (Vioxx<sup>®</sup>)のプラセボが使用されており、後述のPROBE試験ではない。この試験は研究対象者数に比べて試験実施機関数が非常に多いことを除けば、論文を読んでも

seeding trialであることは見破りにくいであろう。

### 3. PROBE試験の危うさ

さて、いずれの臨床試験がseeding trialであるかを具体的に指摘することは、論者によって見解の相違が百出する問題であり、これが科学的・臨床的な意義に乏しく実施してはいけない試験であることを証明することは困難である以上、不毛な議論を招くので、ここでは詳細を述べない。一つの着眼点であるが、PROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) という試験デザインの名称が、seeding trialに科学的信頼性の装いを与える側面をめぐっての本誌座談会の議論は参考になる<sup>8, 9)</sup>。PROBE試験がseeding trialに使用されるにふさわしい条件を具備していることを、Table 3にまとめた。Seeding trialであることが史上初めて文書にて証拠付けられたとされるADVANTAGE試験はダブルブラインドRCTであり、PROBE試験ではないのだが、PROBE試験

Table 3 Properties of PROBE studies potential for diversion to seeding trials

<p>◆オープン試験であり、被験薬・対照薬ともに市販中の医薬品を使えば、保険診療下で実施することが可能であり、また、ランダム化に伴う倫理的問題を回避することができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●「臨床研究に関する倫理指針」では、ランダム割付する研究は介入を伴う研究であるとされており、「保険医療機関及び保険医療費担当規則」(療担規則)の趣旨からは、保険診療として実施すべきではないが、現実にはPROBE試験も保険診療下で実施されている(いわゆる混合診療の疑い)。</li> <li>●保険診療下で行うことにより、PROBE試験を実施することが少なくとも当該医薬品の試験期間中の売り上げを確保することになる。試験期間後の売り上げの維持・増加も期待できる。</li> </ul> <p>◆エンドポイントの設定を“工夫”することにより<sup>10)</sup>(すなわち、厳密なハードエンドポイントを用いないことにより)、試験に測定バイアスをかけ、結果を操作することが可能である。</p> <p>◆ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)であることを強調することにより、エビデンスレベルの高い試験であると宣伝できる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●ブラインドが保たれていないため、結果にバイアスがかかるので、エビデンスレベルが高いとはいえないが、ランダム化比較試験であることを以て、エビデンスレベルが高い試験であると言ひ募ることができる。</li> </ul> <p>◆除外基準が緩いため、多くの研究対象者を組み入れることができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●保険診療下(すなわち日常診療)で実施する場合は、広く一般診療に従事する医師を“研究者”として募集し、試験の実施に関与させることができる。</li> <li>●結果的に、PROBE試験の実施は、医師や患者に対するマーケティング効果があることになる。             <ul style="list-style-type: none"> <li>・したがって、スポンサーや“研究者”の利益相反(conflict of interest: COI)を管理することが重要である。</li> </ul> </li> </ul>
--

のほうが研究デザインとしては、seeding trialに利用されやすい条件が揃っているのである。

なお、わが国で行われた2つのPROBE試験の結果と、海外で行われた複数のダブルブラインドRCTの結果が相違するという指摘が、2009年の日本高血圧学会のシンポジウム「大規模臨床試験を評価する—日本発の質の高いエビデンス創出に向けて」で桑島巖氏より提起されたこと<sup>11)</sup>は、PROBE試験の結果の評価をかなり慎重に行わねばならないことを示す好例である。

#### 4. 終わりに

NEJMのもと編集長、Marcia Angellの著作*The truth about the drug companies* (拙訳『ビッグ・ファーマ』<sup>12)</sup>)に第9章「研究を名目としたマーケティングの偽装」という章があり、その中の「第IV相臨床試験の虚像と実像」という節で、米国では市販後臨床研究が2002年の時点で全ての臨床試験の数の少なくとも25%を占めていることや、承認要件としての第IV相臨床試験(新規の用法の申請のための試験や安全性確認のための試験)の必要性は高いが実施されにくく、売上げを伸ばすための宣伝戦略として実施される試験(調査研究)ばかりが行われていること、そうしたマーケティング目的で実施される第IV相臨床試験が米国で開発業務受託機関(contract research organization: CRO)が急成長した主要因であることなどが、縷々述べられている。

しかしながら、こうした問題に対するキーワードとして、seeding trialという言葉が存在し、FDAやトップジャーナルの編集長たちが対応に苦慮していることは、最近になって知った。また、seeding trialにまつわる用語で医学中央雑誌で文献検索をかけても論文は1件もヒットせず、googleで日本語に絞って検索しても、学術論文は日本の医学会総会のシンポジウムの抄録が1件ヒットするだけ<sup>13)</sup>であり、英文ではPubMedでも4件しかヒットしない。

本稿ではこのseeding trialという、医学のイン

テグリティを損なう重大な事項でありながら、いまだ医学・薬学関係者の中で周知されていない問題を紹介するとともに、わが国でダブルブラインドRCTの実施の困難であることから頻繁に行われているPROBE試験が、seeding trialに転用されやすい性質を持つ試験デザインであることを指摘した。当然のことながら、わが国で行われているPROBE試験をseeding trialではないかという疑いを持って眺めると、seeding trialの可能性があるものが相当数ある。しかしながら、seeding trialは「研究を目的としたマーケティングの偽装」であることが証明しがたい厄介な臨床試験なのである。

だが、エビデンス・ユーザーとしては、seeding trialという種類のマーケティング活動が存在することを認識することで、種々の形で華々しく宣伝される大規模臨床試験の協力者募集や結果発表等に対し、十分な批判的吟味や警戒が可能なのではないか。新規に発表される個別のエビデンスの臨床的意義の評価に際しては、少なくとも、従来のエビデンスとの整合性を見たり、厳しい利益相反の評価を怠ってはならない。

#### 付 記

本稿の骨子は、2010年1月16日、第8回治験のあり方研究会(於・三宿病院)にて、「EBMを謳う市販後臨床試験：種まき試験とは何か」と題して発表した。

#### 文 献

- 1) Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say “No”. *Ann Intern Med.* 2008 ; 149 (4) : 279-80.
- 2) Kessler DA, Rose JL, Temple RJ, Schapiro R, Griffin JP . Therapeutic-class wars: drug promotion in a competitive marketplace. *NEJM.* 1994 ; 331 (20) : 1350-3.
- 3) 南郷栄秀, 斉尾武郎. Disease mongeringとしてのメタボリックシンドローム—生活習慣病言説の現在—。臨床評価。2006 ; 33 (3) : 701-16.
- 4) 大橋京一, 内田英二, 熊谷雄治, 野元正弘, 稲野彰洋, 森本卓哉, 笹栗俊之, 栗原千絵子. J-CLIPNET欧

- 州視察事業に関する報告. 臨床評価. 2008 ; 35(3) : 451-85.
- 5) Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. ADVANTAGE study group. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 ; 139(7) : 539-46.
- 6) Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med.* 2008 ; 149(4) : 251-8.
- 7) Psaty BM, Rennie D. Clinical trial investigators and their prescribing patterns: another dimension to the relationship between physician investigators and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 2006 ; 295(23) : 2787-90.
- 8) 福井次矢. 京都大学EBM共同研究センターとCASE-Jの立ち上げ—質の高い臨床研究を目指して—. 臨床評価. 2002 ; 30(1) : 7-25.
- 9) 「臨床評価」編集部, 景山 茂, 津谷喜一郎, 与芝真, 光石忠敬, 広津千尋, 内田英二, 栗原雅直, 上田慶二, 清水直容. 座談会: 研究者主導臨床研究の信頼性確保と「臨床研究の指針」の動向. 臨床評価. 2002 ; 30(1) : 83-97.
- 10) 山崎 力. 医学統計ライブスタイル. 東京: SCICUS ; 2009.
- 11) 日本高血圧学会で国内臨床試験の在り方巡り議論白熱—KYOTO HEART Studyなどが焦点に—. MT Pro ; 2009 Oct 6. Available from : <http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/0910/0910022.html>
- 12) 栗原千絵子, 齊尾武郎, 監訳. ビッグ・ファーマー製薬会社の真実—. 東京: 篠原出版新社; 2005. [原本: Angell M. *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it.* New York : Random House ; 2004.]
- 13) 森本 剛. 3. 臨床研究の科学性と実施可能性とのトレードオフ. 臨床薬理. 2009 ; 40(3) : 115S-116S.

\* \* \*