

[Original Article]

臨床研究法に関する研究者の実態調査

A Survey of Researchers on Clinical Trials Act

國頭 英夫^{*1} 有吉 恵介^{*2} 井上 彰^{*3} 坪井 正博^{*4}

ABSTRACT

Background Clinical Trials Act was put into effect in 2018 in Japan, aimed at prevention of scientific misconduct and promotion of clinical research through strict regulation of trial procedures and management of conflict of interest. Critics argue that its overly strict regulations actually disturb clinical trials.

Methods Questionnaires were sent to 129 study coordinators/chairmen of “specified” clinical trials, as defined in the Clinical Trials Act, which are subject to strict regulations. The survey included what they think about the paper works associated with the law regulations, the significance of the law, and their prospect on future clinical research.

Results Seventy-seven investigators (59.7%) replied to the survey. Of them, 87% thought the paper works were burdensome, and 73% felt they interfered with their clinical activities. Only 25% and 39%, respectively, thought the law would be helpful to safety of the study subjects and prevention of research fraud. As many as 92% replied that the law would not lead to clinical research promotion; 61% thought it would be counterproductive. In addition, 92% did not think it would be beneficial to future patients, with 59% thought it would be harmful. Only 16% would be willing to work on future clinical trials. Researchers’ perspectives on future clinical research were pessimistic, with 50% predicted dominance of pharmaceutical companies, and another 26% predicted decline of the research itself.

Conclusion Current Clinical Trials Act exhaust clinical investigators, who would walk away from clinical trials, leaving only company-sponsored ones to the companies’ interest. Prompt amendment is mandatory.

(Jpn Pharmacol Ther 2019; 47 suppl 1: s59–66)

KEY WORDS Clinical Trials Act, Investigators, Survey, Amendment

*Appendix 表1～10：本誌では割愛し、弊社サイトの第17号目次 (<http://lifescience.co.jp/yk/jsctr/19sl.html>) に掲載いたします

^{*1}日本赤十字社医療センター化学療法科

^{*2}日本がん研究・治療機構

^{*3}東北大学大学院医学系研究科緩和医療学分野

^{*4}国立がん研究センター東病院呼吸器外科

Hideo Kunitoh: Department of Medical Oncology, Japanese Red Cross Medical Center, Keisuke Ariyoshi: Japanese Organization for Research and Treatment of Cancer, Akira Inoue: Department of Palliative Medicine, Tohoku University School of Medicine, Masahiro Tsuboi: Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital East

はじめに

2012年に、ノバルティス社の降圧剤ディオバンに関する臨床試験においてデータ操作の疑義がもたれ、学会誌が論文を撤回する事態となった。この件は試験結果の信頼性や研究者の利益相反などの観点から社会問題化し、2014年にはノバルティス社が薬事法の誇大広告禁止規定違反の疑いで刑事告発されている。

また、同時期にはノバルティス社の白血病治療薬タシグナに関わる臨床試験において、同社が深く関与していたとされる事案や、武田薬品工業の降圧剤ブロプレスについて、実際には統計学的に証明されていない優越性があるかのような広告がなされた事案が発覚し、おのおの業務改善命令が出されている。

このような事態に鑑み、2018年に4月から臨床研究の信頼性の向上を図り、「その実施を推進する」目的で臨床研究法が施行された¹⁾。2019年3月に移行措置が終了し、現在は医薬品等を用いた、治験以外のすべての臨床研究が本法に則って行われることが義務づけられている。

臨床研究法では製薬企業などから資金提供を受けた臨床研究や、未承認・適応外の医薬品等の臨床研究は「特定臨床研究」に指定される。この特定臨床研究は治験に準じた厳格な規制が行われ、認定臨床研究審査委員会での計画承認やモニタリングおよび利益相反管理等に関する実施基準の遵守・記録の保存、また厚生労働省が設置した臨床試験データベース jRCT への登録などが義務づけられている。さらに研究責任医師は、臨床研究の実施に伴い生じた健康被害の補償のために、保険補償への原則加入が求められ、従来そうした保険の対象外であった抗癌剤を含む試験についての加入の検討が求められている。

ここで問題になるのは特定臨床研究の対象に指定されるもののうち「未承認・適応外の医薬品等の臨床研究」であり、これは添付文書で規定されている用法・用量から少しでも逸脱すれば該当するということになっている。よって、薬剤が承認されてから行われた臨床試験データや日常臨床での経験から用法・用量が変更され、学会ガイドラインに明記されるような標準治療になったものであっても、もとの

添付文書の記載と少しでも異なれば、それは特定臨床研究に指定されてしまう。

日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group, 以下 JCOG) では、製薬企業からの資金提供なく試験を行っているが、2018年4月の臨床研究法施行時に調査したところ、この「用法・用量」規定によって、遂行中の研究80件のうち49件が特定臨床研究に該当すると判明した。このほか多くの臨床試験グループで、遂行中の研究が特定臨床研究に指定されることとなった。

特定臨床研究に関する規定から、相当量の事務手続きが発生し、とくに製薬企業の支援がない臨床試験では研究者の負担が非常に大きくなることが懸念される。そこでわれわれは、とくに臨床研究法の影響が大きいと思われるがん研究分野において、主にこの「用法・用量」規定によって特定臨床研究に指定された臨床試験の研究代表者もしくは事務局に対してアンケート調査を行い、これが臨床研究者にとってどのくらいの負担になるのか、被験者の保護や研究不正の防止に役立つのか、さらには将来の患者の利益や臨床研究の推進といった、この法律の趣旨が達成されるのか、について意識調査を行ったので報告する。

対象と方法

対象は、2018年4月に施行された臨床研究法の規定により特定臨床研究に指定されたがん研究のうち、次の条件を満たすものの研究代表者もしくは研究事務局とした。

- 1) 企業のサポートを受けていない
- 2) 2019年4月以降も「特定臨床研究」として続行する

該当する研究の検索は、

- 1) 企業の資金支援なしに試験を遂行する研究グループへの照会
- 2) 著者らが個人的に情報を得ている研究についての研究者への照会

によって行った。1) に該当するのは JCOG, JCCG (日本小児がん研究グループ), JALSG (成人白血病治療共同研究機構) である。

2019年3月18日から、メールにて該当する研究

者に、NPO 法人 JORTC (日本がん研究・治療機構) 事務局からアンケートを順次送付し、メール返信での回答を依頼した。なお、複数の研究の代表者もしくは事務局を兼ねるものについては、一つの回答のみを依頼した。

アンケートは、研究代表者もしくは研究事務局の臨床研究法上の立場を聞いた後、次の項目について選択肢から選ぶ方式で行い、必要な場合はその選択肢を選んだ理由を尋ね、自由書式で記載してもらった。

- 1) 当該研究について、特定臨床研究に指定された理由、およびその妥当性
- 2) 特定臨床研究での事務手続きについて
- 3) 臨床研究法の意義について
- 4) 今後の臨床研究について

この項目については3人の研究者(國頭, 井上, 坪井)が自分自身を含む臨床研究者のさまざまな意見を聞き、3人の協議によって、研究者の現状および意向を反映するものとして作成した。

結 果

2019年4月16日までに、送付した研究者129名中77名(59.7%)の研究者から回答が寄せられた。研究グループ内訳はJCOG研究55/94(回答率58.5%), JCCG研究11/19(回答率57.9%), JALSG研究1/2(回答率50.0%), その他10/14(回答率71.4%)であった。

回答者内訳は研究事務局39名(51%), 研究代表者25名(32%), 代表者兼事務局13名(17%)であった。

当該研究が特定臨床研究に指定された理由をAppendix表1*に示す。この判定については、「プロトコル治療内容と臨床研究法の趣旨から考えて、妥当なものと思われる」10%, 同じく「やむを得ないと思われる」29%, 「どちらともいえない」4%に対して、「あまり適切な判断とは思えない」42%, 「全く不当である」16%と、過半数が不満をもっていた。

認定臨床研究審査委員会申請やjRCT登録など、特定臨床研究に関する事務手続きについての回答は表1に示す。87%がこの手続きを「負担である」とし、65%が「事務方や秘書の協力があつたとしても、か

表1 特定臨床研究に関する事務手続きについて

事務手続きについての感想	
まったく負担とは思わなかった	0
あまり負担には感じなかった	3(4%)
どちらともいえない	5(6%)
かなり負担であった	32(42%)
非常に負担であった	35(45%)
無回答	2(3%)
この事務手続きは、どの程度の業務量に相当すると思うか	
臨床医が自力でなんとかなる程度である	0
事務方や秘書の協力があればなんとかなる程度である	23(30%)
なんともいえない	3(4%)
事務方や秘書の協力があつたとしても、かなり困難である	27(35%)
臨床医には不可能に近い業務量である	23(30%)
無回答	1(1%)
この事務手続きは、臨床業務に影響したか	
まったく影響しなかった	0
あまり影響しなかった	6(8%)
どちらともいえない	11(14%)
相当程度影響した	41(53%)
非常に大きく影響した	15(19%)
無回答	4(5%)

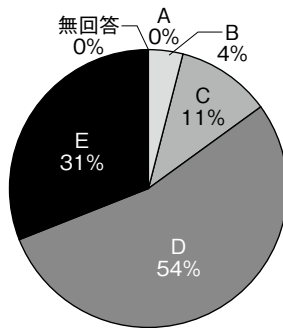
なり困難もしくは不可能」と考え、73%が「臨床業務に影響した」と回答している。

一方で、特定臨床研究に関する施設の事務サポート体制について訊ねると、23名(30%)が「研究支援センター(など)が全面的にサポートしてくれた」、17名(22%)が「部分的にはあるがまずまずサポートしてくれた」で、「部分的にサポートしてくれたが不十分であった」と答えた6名(8%)とあわせると、60%が施設からの支援があつたと回答している。一方で、「病院からの公式なサポートはなく、医局秘書などに助けてもらったのみ」も17名(22%), 「どこからもサポートはなく、独力でやった」も10名(13%)と、支援体制が十分でない施設も少なからずあつた。

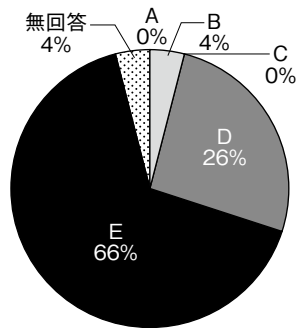
この、施設からのサポートがあつたと答えた46名と、なかった27名で、表1の質問に対する回答を分けて集計すると図1のようになった。事務手続きが「非常に負担であった」と答えた研究者は全体では45%だったが、サポートがあつたものでは31%, なかったものでは66%と大きな差があつた。また、これが日常臨床に「非常に大きく影響した」と答えた研究者は全体で19%だったが、サポート

特定臨床研究に関する事務手続きについての感想

サポートあり(N=46)



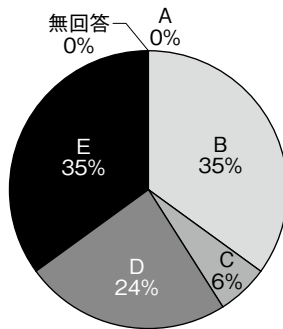
サポートなし(N=27)



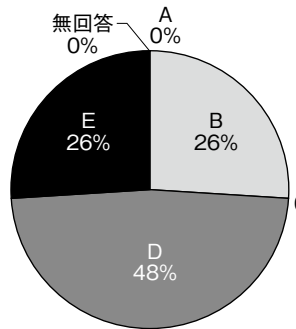
- A: まったく負担とは思わなかった
 □ B: あまり負担には感じなかった
 □ C: どちらともいえない
 □ D: かなり負担であった
 ■ E: 非常に負担であった
 ▨ 無回答

この事務手続きはどの程度の業務量に相当するか

サポートあり(N=46)



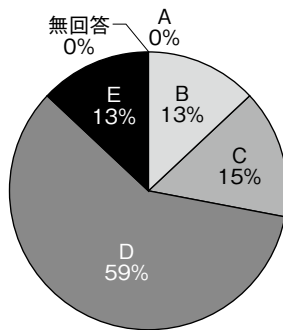
サポートなし(N=27)



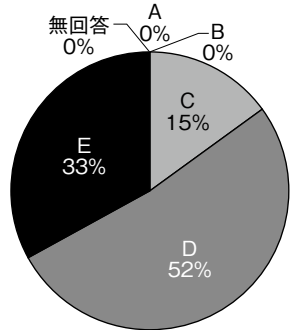
- A: 臨床医が自力でなんとかなる程度である
 □ B: 事務方や秘書の協力があれば、なんとかなる程度である
 □ C: なんとともいえない
 □ D: 事務方や秘書の協力があっても、かなり困難である
 ■ E: 臨床医には不可能に近い業務量である
 ▨ 無回答

この事務手続きは臨床業務に影響したか

サポートあり(N=46)



サポートなし(N=27)



- A: まったく影響しなかった
 □ B: あまり影響しなかった
 □ C: どちらともいえない
 □ D: 相当程度影響した
 ■ E: 非常に大きく影響した
 ▨ 無回答

図1 施設からの事務手続きのサポートがあった場合となかった場合の、研究者の負担

ありの群では13%, なしの群では33%となっていた。一方、サポートありの研究者では13%が「あまり影響しなかった」、つまり「日常臨床をやりながらもなんとかなった」と答えていたが、サポートなしの研究者でそう答えたものは皆無であった。

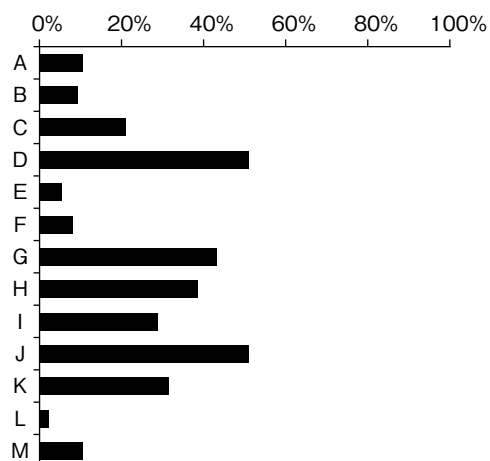
よって施設のサポート体制は、多少なりとも研究者の負担軽減につながっているようではあるが、「この事務手続きは臨床医には不可能」と回答した割合

はむしろサポート体制ありの群で35%と、なかった群の26%に比べても多く、研究者の疲弊が推察される。

とくに煩雑と思われる手続きと、現在の臨床研究法の問題点を複数回答可能で指摘してもらった結果を図2およびAppendix表2・3*（「そのほか」の内容）に示す。

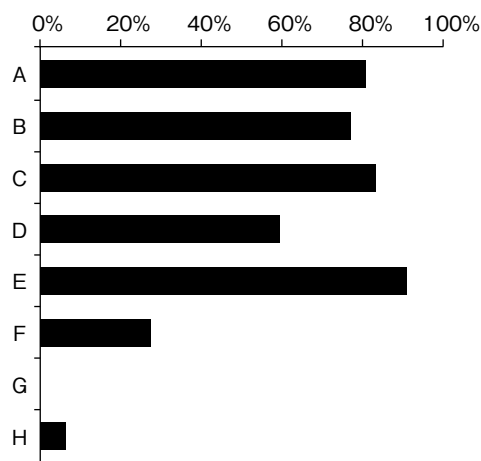
研究者は、プロトコールや説明同意文書の作成、

臨床研究法で定められている手続きのうち、合理的必然性を越えて煩雑であると思われるものは何か(複数回答可)



- A: プロトコル作成
 B: 説明同意文書作成などインフォームド・コンセント
 C: モニタリング・監査の実施
 D: 利益相反の管理
 E: 個人情報の保護
 F: 記録の保存
 G: 認定倫理審査委員会審査
 H: 臨床試験データベースjRCT登録(厚生労働省への届出)
 I: 施設管理者の承認
 J: 補償保険加入
 K: 有害事象報告
 L: とくに該当するものはない
 M: そのほか

現在の臨床研究法で、問題になるのは何だと考えるか(複数回答可)



- A: 認定倫理審査委員会の審査費用や補償保険加入などのコスト増
 B: 試験開始時の事務手続きの煩雑さ
 C: 内容変更(軽微な内容も含む)時の審査の煩雑さ
 D: 施設管理者承認手続きの煩雑さおよび施設間格差
 E: 日常臨床では実施可能な用法・用量でも試験になると「未承認」扱いになって特定臨床研究に指定されるという矛盾
 F: 有害事象報告に明確な基準がないこと
 G: 大きな問題はない
 H: そのほか

図2 臨床研究法で定められている手続きのうち、合理的必然性を越えて煩雑であると思われるもの(複数回答可)(左段)および現在の臨床研究法で、問題になると考えられるもの(複数回答可)(右段)

個人情報保護や記録の保存など「臨床試験に必須」のことは受け入れているが、利益相反の管理、認定臨床研究審査委員会審査、jRCT登録、施設管理者の承認、補償保険の加入などについて合理的必然性を越えて煩雑と考えている。そして、それら煩雑な事務手続きに加えて、日常臨床では普通に使われているにもかかわらず添付文書との相違があることにより、研究で使用する医薬品が「未承認・適応外」とみなされて特定臨床研究に指定されるという、いわゆる「用法・用量問題」が臨床研究法の大きな問題であると考えられている。

そして、その臨床研究法の意義についてのアンケート結果を表2に示す。各設問では、回答の選択肢とともにそれを選んだ理由についても訊ねている(理由はAppendix表4～7*に掲げる)。

被験者の安全性向上については25%が肯定的に、

60%が否定的にとらえており、事務手続きの厳格化は「ただ煩雑になっただけ」で、被験者安全性の向上とは関係のないところの規制であるというのが現場の感覚といえる。一方、研究不正の防止については肯定が39%と否定の35%をわずかながら上回り、やや肯定的に受け止められているようではあるが、理由としては「研究の絶対数が減るから不正の絶対数も減る」などといった皮肉な見方や、「これが第一義的な目的だから、研究不正くらい減ってほしい」というような願望もみられる。

本法は、臨床試験の推進を目的にうたっているが、これについては92%が否定的で、かつ61%は「逆効果だ」と考えている。そして、将来の患者への影響についても、92%が「利益はない」と考え、うち58%は、「不利益が生じる」という予測を示している。その理由としては主に臨床研究が実施されなく

表2 臨床研究法の意義について

現行の臨床研究法で定められる手続きは、被験者の安全性の向上に役立つと思うか	
そう思う	2 (3%)
ある程度はそう思う	17 (22%)
どちらともいえない	12 (16%)
あまりそうは思わない	38 (49%)
全くそう思わない	8 (10%)
現行の臨床研究法で定められる手続きは、研究不正の防止に役立つと思うか	
そう思う	2 (3%)
ある程度はそう思う	28 (36%)
どちらともいえない	20 (26%)
あまりそうは思わない	22 (29%)
全くそう思わない	5 (6%)
現行の臨床研究法は、臨床研究の推進に役立つと考えるか	
強くそう思う	0
どちらかといえばそう思う	2 (3%)
どちらともいえない	4 (5%)
そうは思えない	24 (31%)
推進のためには逆効果であると思う	47 (61%)
現行の臨床研究法が、将来の患者の利益に与える影響について、どう考えるか	
将来の患者は、大きな恩恵を受けると期待される	0
将来の患者は、多少の恩恵を受けると思われる	5 (6%)
将来の患者にとっては、あまり変わらないだろうと思われる	26 (34%)
将来の患者にとって、多少の不利益が生じると懸念される	23 (30%)
将来の患者にとって、大きな不利益が生じると危惧される	22 (29%)
無回答	1 (1%)

なり、患者に有用なデータが出なくなる、といったことが挙げられている。

最後に、今後についての質問と回答を表3に示す(回答の理由などについてはAppendix表8～10*に掲げる)。今後も同様の研究をやりたいと意欲を示すものはわずか16%、後輩に研究を勧めようというものも21%にすぎず、かなり消極的な姿勢になっていることがうかがえる。また、今後の研究の進め方については、介入研究に意欲を示すものも多いが、製薬企業の研究への参加や介入研究の断念もかなりの割合で回答されている。

今後の日本の臨床研究については、臨床研究法の影響がポジティブな方向に向かうと考えるものは2割程度で、約半数が製薬企業主導の研究が主体となると予測し、臨床研究そのものが衰退するという悲観的な予測も26%に上る。これらは、臨床研究法

表3 今後の臨床研究について

今後、今回と同様の研究を特定臨床研究としてやろう(研究代表者や事務局を務めよう)と思うか	
是非やりたい	5 (6%)
やってもいい	7 (9%)
どちらともいえない	22 (29%)
あまりやりたくない	36 (47%)
全くやりたくない	7 (9%)
後輩が、今回の自分の研究と同様のものを特定臨床研究としてやろう(研究事務局を務めよう)とした場合、勧めるか	
是非勧めたい	5 (6%)
まあ勧めたい	11 (14%)
どちらともいえない	36 (47%)
あまり勧めたくない	20 (26%)
全く勧めない	5 (6%)
自身もしくは自身の施設では、今後の臨床研究をどのように進めていく考えか(複数回答可)	
自主的な、もしくは公的研究費による介入研究を、特定臨床研究に指定されるかどうかにかかわらず推進していく	38 (49%)
自主的な、もしくは公的研究費による介入研究を、特定臨床研究に指定されない範囲で推進していく	15 (19%)
製薬企業に資金提供を受ける研究に参加していく	25 (32%)
自主的な介入研究を断念し、観察研究を主に推進していく	19 (25%)
臨床研究の推進を一時見合わせる	9 (12%)
そのほか(学会HPに内容を記載)	7 (9%)
今後、日本の臨床研究がどうなるかについての予測	
臨床研究法が定着し、質の高い臨床研究が数多く行われるようになる	2 (3%)
臨床研究法が定着し、質の高い臨床研究が少数ながらも行われるようになる	14 (18%)
特定臨床研究が敬遠され、製薬企業主導の臨床研究が主体となるが、臨床研究の質は担保される	5 (6%)
特定臨床研究が敬遠され、製薬企業主導の臨床研究が主体となり、メーカーの利益に沿うものが行われる	34 (44%)
臨床研究そのものが衰退する	20 (26%)
無回答	2 (3%)

の施行によって、その目的と正反対の結果が生まれると予測していることになる。

考 察

今回のアンケート調査によって、企業の支援のない、いわゆる「自主研究」の研究者たちは、特定臨床研究に指定されるとその事務的業務量の多さおよび煩雑さに忙殺され、疲弊していることが明らかになった。

研究者の中には、JCOG ほかの研究グループの運営事務局やデータセンターからのサポートや、施設での研究支援センターなどからのサポートを受けていたものもかなりの数あり、そうした場合は多少とも負担の軽減があったようであるが、それでも「この業務量は臨床医には不可能」と答えた割合は全く減っておらず、圧倒的な業務量に茫然自失している状況がみてとれる。むろん、治験などでもこうした業務量は発生するのであるが、治験と違って臨床研究法下での実施は、資金面での制約から業務をCRO等に委託することができず、また、CROも医療機関内の業務に参入しづらい。したがって、「医師が自分でやらねばならない」ことになり、日常臨床業務との両立が非常に困難になっている。

ただし、研究者は、プロトコルの作成や説明同意文書の作成などを「煩雑」と考えているのではなく、あくまで利益相反の管理や認定臨床研究審査委員会の審査手続き、また臨床試験データベース jRCT への登録などについて「合理的必然性を越えて煩雑」と考えている。たとえば、利益相反管理においては、使用する薬剤の後発品についてもすべての製薬企業について確認が必要であり、一例を挙げるとカルボプラチンについては、サンド・ファイザー・ブリストルマイヤーズスクイブ・マイラン・沢井・日医工・日本化薬・武田テバファーマ・武田テバ薬品・武田薬品工業の10社が対象となってしまう。

その煩雑さの結果が臨床研究の適切な施行と推進に活かされるかについてはきわめて懐疑的であり、被験者の安全性の向上については4分の1が、また研究不正の防止についても4割が肯定的にとらえているに過ぎない。つまり、そうした本来の目的と関係のないところで、ただ事務手続きが増えただけ、と感じられているのである。9割の研究者が、この法律が、本来の趣旨である「臨床研究の推進」には役立たないと考えており、6割はむしろ逆効果だと断じている。将来の患者にとって利益になると期待するものは1割に満たず、不利益になると危惧するものが過半数である。

最も懸念されるのは、この結果、「もう研究をやりたくない」と答えたものが56%にのぼり、自分の後輩に研究を勧めるというものはわずか2割だと

いうことである。これは、このアンケートの対象が、わが国のがん臨床研究を担う第一線の研究者であることを考えると衝撃的であり、多くが疲弊して意欲をなくし、臨床研究の場から立ち去る意向を示しているのである。

そして、将来のわが国の臨床研究は、研究そのものが衰退すると答えたものと製薬企業が主導し企業の利益に沿ったものになると答えたものが7割に上っている。自主研究を担ってきた研究者が立ち去ってしまえば、必然的に研究は製薬企業がサポートするものだけが残ることになる。また、臨床研究法によって、企業が支援する研究もまた特定臨床研究になるので、手続きやコストは従来よりかかることになる。結果、企業は研究の支援に慎重になり、「自社の利益に沿ったものであるかどうか」を基準に選択を進めることになる。これは営利企業である以上は当然の行動であろう。

一部には、新薬が次々と出現している現在の状況を考えれば、医師の自主研究よりも製薬企業主導の研究のほうが医療の進歩に有用であるという議論もある²⁾。しかしながら、企業主導の研究はほとんどが「薬の評価」に絞られて集学的治療その他、日常臨床での標準治療を確立するような研究はなされないこと^{2~4)}、また企業主導の研究は“positive”な結果になることが多く⁵⁾、研究デザインの段階から企業の利益を強く反映していることなどが示唆されている。

いずれにしても、医師の自主研究が衰退し企業主導の研究のみが残る、という事態は、明らかに臨床研究法の意図に合わない、というより全く正反対の結果であることに異論はないであろう。法律の意義はその目的が達成したかどうかで測られるものであり、現状の運用では、臨床研究法は、その趣旨からして全く外れたものとなっていると指摘せざるを得ない。

研究者が「立ち去って」しまえば、医師主導研究のノウハウも失われ、「企業主導の研究のみ」の状態が固定してしまうことになる。そのような研究現場の荒廃を防ぐためにも、本法の改正を含む見直しは必須かつ急務といえる。

結 論

企業の支援を受けていない特定臨床研究の研究代表者や研究事務局の医師は、臨床研究法の定める過大な事務手続きに疲弊し、研究の場から立ち去る意向を示している。結果、わが国の臨床研究は、臨床研究法の意図とは正反対に、製薬企業主導で、企業の利益に沿うものだけが残ると予測される。こうした事態を避けるためには、臨床研究法の改正を含む見直しは急務である。

【謝 辞】

調査にご回答くださった研究者の先生方に深く感謝いたします。
また、研究者への仲介など、このアンケート研究に御協力いただいた研究グループの先生方、とくに次の3人の方々に厚く御礼申し上げます。

JCOG 運営事務局 中村健一先生

JCCG 理事長 水谷修紀先生

JALSG 理事長 宮崎泰司先生

文 献

- 1) 臨床研究法の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000460132.pdf>
- 2) Dogan S, Yamamoto-Ibusuki M, Andre F. Funding sources of practice-changing trials. *Ann Oncol* 2018; 29: 1063-5.
- 3) Hartmann M, Knoth H, Schulz D, Knoth S. Industry-sponsored economic studies in oncology vs studies sponsored by nonprofit organisations. *Br J Cancer* 2003; 89: 1405-8.
- 4) Jairam V, Yu JB, Aneja S, Wilson LD, Lloyd S. Differences in funding sources of phase III oncology clinical trials by treatment modality and cancer type. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 312-7.
- 5) Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol* 2015; 68: 811-20.