

2016年3月2日

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 代表取締役 青野吉晃 殿
バイエル薬品株式会社 代表取締役 カーステン・ブルン 殿
ブリストル・マイヤーズ株式会社 代表取締役 ダビデ・ピラス 殿
ファイザー株式会社 代表取締役 梅田一郎 殿
第一三共株式会社 代表取締役 中山譲治 殿
一般社団法人日本循環器学会 代表理事 小川久雄 殿
一般社団法人日本心臓病学会 代表理事 平山篤志 殿
一般社団法人日本不整脈心電学会 理事長 奥村 謙 殿

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木利廣
〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階
電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080
e-mail : yakugai@t3.rim.or.jp URL://www.yakugai.gr.jp

「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」の 利益相反問題に関する公開質問

当会議は、薬害防止を目的に1997年6月に発足した民間の医薬品監視団体です。

当会議は、本日、「プラザキサ（ダビガトラン）に関する意見書」を公表しました。プラザキサ（ダビガトラン）は、脳卒中や全身性塞栓症などを予防する抗血液凝固療法に用いられる新規経口抗凝固剤（NOAC）のひとつです。

当会議は、この意見書を作成する過程で、NOACを製造・販売する企業5社の、医師に対する金銭支払い状況を各社の開示情報をもとに集計したところ、これらの5社が、「心房細動治

療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」（以下「本ガイドライン」という）を作成した日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈心電学会（旧日本心電学会及び旧日本不整脈学会）の合同研究班の班長、班員、協力員計11名に対し多額の金銭を講演料、原稿料、コンサルティング料として支払っており、その総額が2014年度の1年間で1億1,400万円余となることが明らかになりました。これは、本ガイドラインの公正さに疑義を生じさせるに十分な利益相反関係です。

また、本ガイドラインが発表された2013年までに、米国でははじめて販売されたNOACであるプラザキサ（ダビガトラン）投与後の出血事故が相次ぎ、日本国内でも5例の死亡事例をきっかけに安全性速報（ブルーレター）が発出されるなど、本ガイドライン作成時において既に、その安全性に強い懸念が存在しました。それにもかかわらず、本ガイドラインは、長年の使用実績があり効果的な中和剤も存在するワルファリンよりも新薬であるNOACを推奨する内容となっており、上記利益相反関係が本ガイドラインに影響を与えた可能性が否定できません。

そこで、当会議は、各製薬企業及び各学会に対し以下のとおり質問しますので、本書面受領後1か月を目処にご回答ください。

回答は、当会議WEBサイトで公開することを予定しています。

第1 質問事項

1 各製薬企業に対する質問

各製薬企業は、以下の金銭の、年度ごとの金額を明らかにされたい。

- ① 自社が製造・販売するNOACが日本で承認された年度から2013年度までの間に、「心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）」を作成した日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈心電学会（旧日本心電学会及び旧日本不整脈学会）の合同研究班の班長、班員、協力員（以下、「本ガイドライン作成班員等」という）に対して支払った金銭（報酬、講演料、原稿料、コンサルティング料等名目を問わない）。

- ② 自社が製造・販売するNOACが日本で承認された年度から2014年度までの間の、本ガイドライン作成班員等が所属する大学及び病院等の研究室、講座等に対する奨学寄附金および寄附金。

2 日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈心電学会に対する質問

各学会は、以下の事項について、それぞれ明らかにされたい。

- ① 治療ガイドライン作成に関与する者の利益相反についての貴学会としての基本的な考え方と、利益相反管理の具体的基準、規程。
- ② 本ガイドライン作成班員等が、NOACの製造・販売企業5社から講演料、原稿料、コンサルティング料として受領した金銭が、下記表1のとおりであることを、本公開質問受領以前に把握していたか。
- 把握していたとすれば、いつ、どのような方法によって把握し、それに対しどのような対応をとったか。
- ③ 本ガイドライン作成班員等が2014年度にNOACの製造・販売企業5社から受領した金銭の金額は、11名全員が50万円を超えており、過半数の8名が500万円を超えていた。総額で2,000万円を超える金銭を受領している者も2名いた。本ガイドライン作成班員等がこのような利益相反関係を有することを適切であると考えるか、貴学会の見解とその理由。

第2 質問の理由

1 NOACについて

(1) 薬の概要

NOACとは、新規経口抗凝固剤であり、脳卒中や全身性塞栓症などを予防する抗血液凝固療法に用いられる。抗血液凝固療法は、投与量が多いと出血をきたし、逆に投与量が少ないと脳卒中や全身性塞栓症を予防できず、いずれも生命に関わる結果となるため、リスクの高い薬物療法である。

従来は、抗血液凝固療法においては、ビタミンK拮抗剤であるワルファリンが用いられてきた。しかし、ワルファリンは、代謝に関わる遺伝子型などによって効果の個人差が大

大きく、食事や他の薬剤の影響を受けやすいことなどがあり、定期的な血液抗凝固能モニタリングが必要となる。

NOACは、抗血液凝固療法に用いる薬剤としてワルファリン以来約50年ぶりに発売された新薬であり、現在、日本ベーリンガーインゲルハイム社がプラザキサ（ダビガトラン）、バイエル社がイグザレルト（リバーロキサバン）、ブリストル・マイヤーズ社及びファイザー社がエリキュース（アピキサバン）、第一三共社がリクシアナ（エドキサバン）を製造・販売している。

ワルファリンに対し、これらNOACは、「食事の影響も少なく、有効血中濃度が広いため、ワルファリンと違って細やかな用量調節や面倒なモニタリングが不要である」旨を強調した宣伝が盛んに行われ、それぞれ売り上げを伸ばしている。

（2） プラザキサによる出血事故の多発

最初に販売されたNOACであるプラザキサ（ダビガトラン）をめぐっては、日米で出血事故が生じている。

米国では、2010年10月の販売開始後から出血事故が相次ぎ、542人もの死亡例がFDAに報告された。その後、集団訴訟が提訴され、それを受けて2014年には、ベーリンガーインゲルハイム社が6億5000万ドル（約700億円）を支払って原告と和解した（この過程で、ベーリンガーインゲルハイム社が、本剤が出血事故を起こすリスクや、これを防ぐ測定法や指標を知っていたことを示す内部文書の存在が明らかとなっている）。

日本においても、2011年3月の同剤販売開始後、同年8月11日までに重篤な出血性の副作用が報告され、因果関係が否定できない5例の死亡例が報告された。そのため、2011年8月、安全性速報（ブルーレター）が発出されるとともに、医薬品添付文書に新たに警告欄が設けられ、「本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。」と改めて注意喚起がなされた。

2 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）について

（1）本ガイドラインの作成

このような状況の中、2012年、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本不整脈心電学会（旧日本心電学会及び旧日本不整脈学会）が参加する合同研究班は心房細動治療（薬物）ガイドラインの改訂作業を行い、2013年に本ガイドラインを発表した。

（2）本ガイドラインの記載

非弁膜症性心房細動では、脳梗塞発症のリスク評価を行ったうえで抗血栓療法を選択することが必要であるところ、本ガイドラインの「2.1 心房細動における脳梗塞発症のリスク評価と抗血栓療法」（20頁～）では、脳梗塞の発症リスクをCHADS₂スコアと呼ばれる方法で評価し、そのスコアに基づいて薬剤使用の指針を説明している。

CHADS₂スコアとは、脳梗塞年間発症率が5～8%程度である危険因子の心不全、高血圧、年齢75歳以上、糖尿病を各1点、脳梗塞年間発症率が12%に達する危険因子である脳梗塞や一過性脳虚血発作の既往を各2点として合算して、脳梗塞のリスクを評価する方法であり、スコアの点数が高くなるほど脳梗塞発症のリスクが高まる。

これを前提として、本ガイドラインは、心房細動における抗血栓療法指針を以下のような図で説明している。

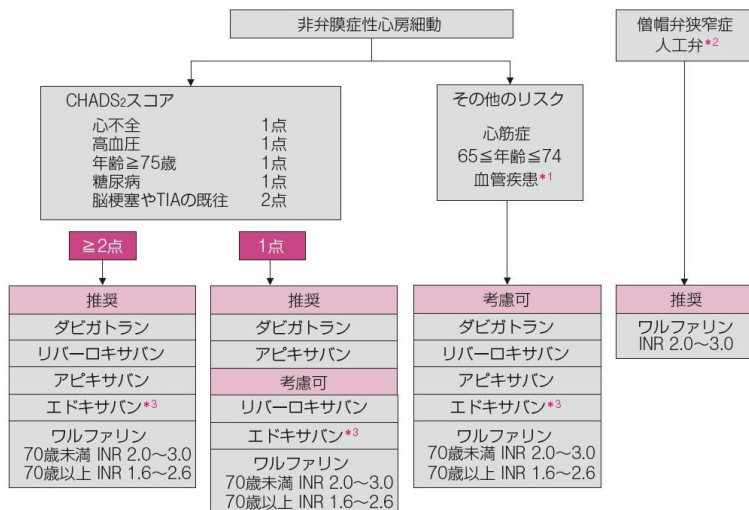


図7 心房細動における抗血栓療法

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。

*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす。

*2：人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。

*3：2013年12月の時点では保険適応未承認。

このように、本ガイドラインは、脳梗塞発症のリスクが高いCHADS₂スコア2点以上の患者に対しては、NOACの投与をまず考慮するよう求め、ワルファリンよりもNOACを強く推奨する内容となっている。

さらにCHADS₂スコア1点の中等度の患者に対してもNOACの使用を推奨しており、ワルファリンが同スコアの患者については投与を考慮するレベル（「考慮可」）であることに比べると、より広く、多くの患者にNOACを使用することを推奨しているのである。

しかし、当会議は、「プラザキサ（ダビガトラン）に関する意見書」で述べるとおり、これまで長い使用実績があり効果的な中和剤が存在するワルファリンよりも、使用実績が短く効果的な中和剤の存在しないNOACをこのように推奨したことには、問題があると考えている。

（3）治療ガイドラインの位置づけ

各学会が作成する治療ガイドラインの医療現場への影響力は極めて大きい。特に、当該分野の専門医でない一般医療現場の大多数の医師は、治療薬の選択にあたって、治療ガイドラインの推奨に頼らざるを得ない。そして、結果的に、治療ガイドラインが推奨する薬は多くの患者に処方され、売り上げを伸ばすことになる。

本ガイドラインも、そのような治療ガイドラインのひとつである。

現に、NOACの国内での売り上げは伸びており、これは、本ガイドラインが、心房細動の治療に関して従来のワルファリンよりもNOACを推奨していることの影響によるものと考えられる¹。

3 利益相反

（1）治療ガイドラインの利益相反管理

現在、厚生労働省の薬事に関する審議会等の委員の利益相反は、「薬事分科会審議参加規程」等（以下、単に「参加規程」という）によって管理されている²。

¹ 株式会社じほう編、2015、『薬事ハンドブック 2015—薬事行政・業界の最新動向と展望』、136頁

² <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/12/dl/s1219-9i.pdf>

参加規程では、委員が受け取った金額に応じ、直近の3年度内において、個別企業からの受取額が一度でも年間500万円を超える者は関連する薬に関わる審議に参加できず、50万円を超え500万円以下の者は審議には参加できるが議決には参加できないこととされている³。

これは、医薬品の承認や安全対策など国民の生命や健康に関わる重要な課題を検討する審議会の審議の公正さが、製薬企業との利益相反関係によって不当に歪められることのないようにするために設けられた規程である。

もちろん、参加規程は厚生労働省の審議会等の委員の利益相反に関するものであるから、学会が策定する治療ガイドラインの作成に関してこの参加規程が直接適用されるものではない。

しかしながら、治療ガイドラインが臨床現場に及ぼす影響の大きさを考慮すれば、厚生労働省の薬事に関する審議会同様、その内容の公正さが要求され、公正さを歪めるおそれのある製薬企業等との間の利益相反関係が適切に管理されるべきであることは明らかである。とりわけ、本ガイドラインは、前記のとおり、患者の生命に関わるリスクの高い薬物療法に関するものであるから、作成に関わる者らの利益相反はより厳格に管理されるべきである。

(2) 本ガイドライン作成班員等の利益相反の実態⁴

下記表1は、NOAC製造・販売企業5社が、日本製薬工業協会の「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」に従って開示した医師への金銭支払い状況を、当会議が集計した結果である。

表1 NOAC製造・販売企業5社から班員等への金銭の支払い状況（単位：円）

| 班員等の氏名 | 2014年度 |
|----------|------------|
| 井上 博（班長） | 6,673,512 |
| 新 博次 | 9,615,651 |
| 奥村 謙 | 22,304,483 |

³ 参加規程第12条、第13条

⁴ 別紙「本ガイドラインの作成に関わった班員等の利益相反（2014年度）」

| | |
|------------|-------------|
| 鎌倉 史郎 | 1,073,045 |
| 熊谷 浩一郎 | 13,381,186 |
| 是恒 之宏 | 5,848,499 |
| 杉 薫 | 3,481,362 |
| 三田村 秀雄 | 12,495,718 |
| 矢坂 正弘 | 8,425,189 |
| 山下 武志 | 28,233,073 |
| 里見 和浩（協力員） | 2,902,756 |
| 合計金額 | 114,434,474 |
| （平均金額） | 10,403,134 |

本ガイドラインが発表された翌年の2014年度には、本ガイドライン作成班員等11名が、NOAC製造・販売企業5社から、総額で1億1,400万円余を受け取っている。1人あたりの平均受け取り金額は、約1,040万円である。最多金額は約2,823万円となっている。

2014年度において、本ガイドライン作成班員等11名すべてが、50万円を超える金銭を上記企業から受領しており、これは、たとえば上記参加規程によれば、議決に参加することができないレベルの利益相反である。

さらに、そのうち過半数の8人は、年500万円を超える金銭を上記企業から受け取っており、薬事審議会であれば審議にすら参加できないレベルの利益相反を有することになる。

（3）本ガイドラインの公正さに関する疑義

このような多額の金銭が、NOACの製造・販売企業からガイドライン作成班員等の医師個人に支払われている事実自体、本ガイドラインの公正さに疑義を生じさせるに十分なものである。

これに加え、前述したように、本ガイドライン作成時には、既にNOAC投与後の出血事故が国内外で多発しており、日本においても安全性速報（ブルーレター）が発出されるなど、安全性への強い懸念があった。このような状況のもとで、あえて本ガイドラインが、長年の使用実績があり効果的な中和剤も存在するワルファリンよりもNOACの使用を推奨していることは極めて不自然である。

利益相反関係が公正さを歪めた可能性が疑われる。

4 結論

そこで、当会議は、各製薬企業に対しては、本ガイドライン作成班員等の利益相反関係の全容を明らかにするために、また各学会に対しては、本ガイドラインの公正さ及び治療ガイドラインの利益相反管理のあり方を問うために、前記質問事項についてそれぞれ回答を求めるものである。

治療ガイドラインの持つ影響力の大きさ、抗血液凝固療法が患者の生命に関わるリスクの高い薬物療法であって、それらの薬の安全性、有用性、使用基準は極めて慎重に検討されなければならないことからすれば、各製薬企業及び各学会は本ガイドラインの内容に対して重大な責任を負っていることを自覚し、真摯に回答されることを期待する。

以上

本ガイドラインの作成に関わった班員等の利益相反(2014年度)

単位は円

ペーリンガー

| | 講演料 | | 原稿料 | | コンサル料 | | 合計 | |
|--------|-----|-----------|-----|---------|-------|---------|----|-----------|
| | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 |
| 井上 博 | 11 | 1,525,777 | | | 1 | 167,056 | 12 | 1,692,833 |
| 新 博次 | 8 | 1,336,448 | | | 3 | 233,878 | 11 | 1,570,326 |
| 奥村 謙 | 12 | 2,004,672 | 1 | 167,056 | 1 | 167,056 | 14 | 2,338,784 |
| 鎌倉 史郎 | 1 | 167,056 | | | | | 1 | 167,056 |
| 熊谷 浩一郎 | 25 | 4,176,400 | 2 | 334,112 | | | 27 | 4,510,512 |
| 是恒 之宏 | 15 | 935,508 | 1 | 80,000 | 1 | 89,096 | 17 | 1,104,604 |
| 杉 薫 | 2 | 278,426 | | | 1 | 55,685 | 3 | 334,111 |
| 三田村 秀雄 | 29 | 4,844,624 | 2 | 334,112 | 1 | 55,685 | 32 | 5,234,421 |
| 矢坂 正弘 | 22 | 1,848,742 | 1 | 89,096 | 2 | 178,192 | 25 | 2,116,030 |
| 山下 武志 | 32 | 5,345,792 | 5 | 779,594 | 2 | 222,741 | 39 | 6,348,127 |
| 里見 和浩 | 12 | 1,269,618 | 1 | 167,056 | 5 | 233,877 | 18 | 1,670,551 |

小計 27,087,355

第一三共

| | 講演料 | | 原稿料 | | コンサル料 | | 合計 | |
|--------|-----|-----------|-----|-----------|-------|-----------|----|------------|
| | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 |
| 井上 博 | 9 | 1,280,761 | 1 | 111,370 | 4 | 779,594 | 14 | 2,171,725 |
| 新 博次 | 20 | 3,252,023 | | | 3 | 668,223 | 23 | 3,920,246 |
| 奥村 謙 | 31 | 4,621,876 | 7 | 668,220 | 4 | 835,280 | 42 | 6,125,376 |
| 鎌倉 史郎 | 1 | 55,685 | | | | | 1 | 55,685 |
| 熊谷 浩一郎 | 16 | 2,561,524 | | | | | 16 | 2,561,524 |
| 是恒 之宏 | 18 | 1,091,427 | 8 | 512,302 | 5 | 690,496 | 31 | 2,294,225 |
| 杉 薫 | 6 | 835,278 | | | | | 6 | 835,278 |
| 三田村 秀雄 | 11 | 1,614,874 | 2 | 334,111 | | | 13 | 1,948,985 |
| 矢坂 正弘 | 12 | 1,269,618 | 3 | 334,110 | 4 | 345,247 | 19 | 1,948,975 |
| 山下 武志 | 40 | 6,487,341 | 15 | 1,369,852 | 18 | 3,452,488 | 73 | 11,309,681 |
| 里見 和浩 | 2 | 167,055 | | | | | 2 | 167,055 |

小計 33,338,755

バイエル

| | 講演料 | | 原稿料 | | コンサル料 | | 合計 | |
|--------|-----|-----------|-----|-----------|-------|---------|----|-----------|
| | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 |
| 井上 博 | 10 | 1,322,897 | 2 | 257,803 | | | 12 | 1,580,700 |
| 新 博次 | 18 | 2,547,683 | 4 | 627,566 | | | 22 | 3,175,249 |
| 奥村 謙 | 34 | 5,316,635 | 12 | 1,357,665 | 3 | 515,605 | 49 | 7,189,905 |
| 鎌倉 史郎 | 6 | 627,564 | | | | | 6 | 627,564 |
| 熊谷 浩一郎 | 9 | 933,981 | 3 | 412,485 | 2 | 154,682 | 14 | 1,501,148 |
| 是恒 之宏 | 8 | 375,364 | 3 | 212,965 | 2 | 240,616 | 13 | 828,945 |
| 杉 薫 | 8 | 1,198,269 | | | | | 8 | 1,198,269 |
| 三田村 秀雄 | 6 | 824,970 | 2 | 257,803 | | | 8 | 1,082,773 |
| 矢坂 正弘 | 16 | 1,334,978 | 5 | 495,986 | 1 | 120,446 | 22 | 1,951,410 |
| 山下 武志 | 14 | 2,024,122 | 4 | 464,045 | 1 | 159,101 | 19 | 2,647,268 |
| 里見 和浩 | 7 | 591,620 | 1 | 103,121 | 1 | 103,121 | 9 | 797,862 |

小計 22,581,093

ファイザー

| | 講演料 | | 原稿料 | | コンサル料 | | 合計 | |
|--------|-----|-----------|-----|---------|-------|---------|----|-----------|
| | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 |
| 井上 博 | 1 | 167,056 | 1 | 114,552 | | | 2 | 281,608 |
| 新 博次 | 1 | 111,370 | | | 1 | 114,552 | 2 | 225,922 |
| 奥村 謙 | 6 | 1,026,200 | | | | | 6 | 1,026,200 |
| 鎌倉 史郎 | | | | | | | 0 | 0 |
| 熊谷 浩一郎 | 10 | 1,132,792 | | | | | 10 | 1,132,792 |
| 是恒 之宏 | 5 | 236,423 | 2 | 125,821 | 1 | 66,822 | 8 | 429,066 |
| 杉 薫 | | | | | | | 0 | 0 |
| 三田村 秀雄 | 7 | 1,198,030 | | | 1 | 80,187 | 8 | 1,278,217 |
| 矢坂 正弘 | 2 | 203,648 | | | 1 | 111,370 | 3 | 315,018 |
| 山下 武志 | 7 | 1,178,938 | 3 | 400,933 | | | 10 | 1,579,871 |
| 里見 和浩 | | | | | | | 0 | 0 |

小計 6,268,694

プリストル・マイヤーズ

| | 講演料 | | 原稿料 | | コンサル料 | | 合計 | |
|--------|-----|-----------|-----|---------|-------|-----------|----|-----------|
| | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 |
| 井上 博 | 7 | 835,276 | 1 | 111,370 | | | 8 | 946,646 |
| 新 博次 | 2 | 278,426 | | | 2 | 445,482 | 4 | 723,908 |
| 奥村 謙 | 27 | 4,510,512 | 1 | 111,370 | 5 | 1,002,336 | 33 | 5,624,218 |
| 鎌倉 史郎 | 2 | 222,740 | | | | | 2 | 222,740 |
| 熊谷 浩一郎 | 32 | 3,563,840 | | | 1 | 111,370 | 33 | 3,675,210 |
| 是恒 之宏 | 17 | 1,069,152 | 1 | 55,685 | 1 | 66,822 | 19 | 1,191,659 |
| 杉 薫 | 8 | 1,113,704 | | | | | 8 | 1,113,704 |
| 三田村 秀雄 | 14 | 2,283,098 | | | 3 | 668,224 | 17 | 2,951,322 |
| 矢坂 正弘 | 18 | 1,982,386 | | | 1 | 111,370 | 19 | 2,093,756 |
| 山下 武志 | 38 | 6,236,756 | | | 1 | 111,370 | 39 | 6,348,126 |
| 里見 和浩 | 3 | 267,288 | | | | | 3 | 267,288 |

小計 25,158,577

5社合計

| | 講演料 | | 原稿料 | | コンサル料 | | 合計 | |
|--------|-----|------------|-----|-----------|-------|-----------|----|------------|
| | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 | 件数 | 金額 |
| 井上 博 | 38 | 5,131,767 | 5 | 595,095 | 5 | 946,650 | | 6,673,512 |
| 新 博次 | 49 | 7,525,950 | 4 | 627,566 | 9 | 1,462,135 | | 9,615,651 |
| 奥村 謙 | 110 | 17,479,895 | 21 | 2,304,311 | 13 | 2,520,277 | | 22,304,483 |
| 鎌倉 史郎 | 10 | 1,073,045 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 1,073,045 |
| 熊谷 浩一郎 | 92 | 12,368,537 | 5 | 746,597 | 3 | 266,052 | | 13,381,186 |
| 是恒 之宏 | 63 | 3,707,874 | 15 | 986,773 | 10 | 1,153,852 | | 5,848,499 |
| 杉 薫 | 24 | 3,425,677 | 0 | 0 | 1 | 55,685 | | 3,481,362 |
| 三田村 秀雄 | 67 | 10,765,596 | 6 | 926,026 | 5 | 804,096 | | 12,495,718 |
| 矢坂 正弘 | 70 | 6,639,372 | 9 | 919,192 | 9 | 866,625 | | 8,425,189 |
| 山下 武志 | 131 | 21,272,949 | 27 | 3,014,424 | 22 | 3,945,700 | | 28,233,073 |
| 里見 和浩 | 24 | 2,295,581 | 2 | 270,177 | 6 | 336,998 | | 2,902,756 |

計 114,434,474

平均 10,403,134