

2013年9月11日

## ディオバン事件に関する意見書

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

URL: //www.yakugai.gr.jp



### 第1 デイオバン事件の概要

ディオバン（一般名バルサルタン）は、2000年に承認されてノバルティスファーマ株式会社（以下、「ノ社」という。）が製造販売する高血圧治療薬（降圧剤）である。

2002年以降、東京慈恵会医科大学、千葉大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学、名古屋大学の各大学により、いわゆる医師主導臨床試験として、ディオバンと既存の降圧剤の効果を比較する大規模臨床研究が行われ、ディオバンは既存降圧剤より脳卒中、狭心症、心不全の予防に有効である（慈恵医大試験）、ディオバンは既存降圧剤と降圧効果には大きな差はないが、脳卒中や狭心症などのリスクを半減させる（京都府立医大試験）などの結果が発表された。

ノ社は、他の降圧剤に勝る効果があるというこれらの臨床試験の結果を活用して大々的な医師向けプロモーション活動を展開。その結果、ディオバンの売り上げは急伸び、年間売上額が1000億円を超える大ヒット薬となった。

しかし、2012年4月に、京都大学の由井芳樹医師による、慈恵医大試験、京都府立医大試験、千葉大試験の研究論文における血圧値の不自然さを指摘する論文が発表され、同年12月に日本循環器学会誌が京都府立医大試験の関連論文2論文を撤回し、欧州心臓病学会誌に掲載された同試験の主論文も撤回された。

2013年4月には、京都府立医大試験と慈恵医大試験の論文に大阪市立大学講師の肩書で統計解析の責任者として記載されていた人物が、ノ社の社員（同年5月に退職。以下、「元社員」という。）であったことが発覚。さらに両大学の調査で、京都府立医大試験では脳卒中等の複合イベント発生数及び血圧値について、カルテのデータと論文に用いられた解析用データとの間に不一致があり、慈恵医大試験でも、血圧値について同様の不一致が認められ、結論をディオバンにとって有利に導こうとするデータの不正操作がなされていたことが判明した。

この事態を受けて、厚労省は、事件の状況把握及び再発防止を目的とする「高血圧

症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」（以下、「検討委員会」という。）を同年8月に設置。検討委員会に対する各大学及びノ社の報告により、試験を実施した上記5大学の主任研究者が主宰する研究室に対し、2002年から2012年までの間に、総額11億3290万円の奨学寄附金がノ社から提供されていたこと、元社員は試験により濃淡はあるものの、5大学の試験全てに関与していたことなどが明らかにされた。一方で、京都府立医大試験及び慈恵医大試験におけるデータ操作については、ノ社報告は元社員がデータの意図的な操作を行ったことを示す証拠は認められなかったとしているのに対し、慈恵医大報告はデータ操作は元社員が担当した統計解析段階においてなされたものと考えているとするなど、見解が対立している。

## 第2 問題点の解明について

### 1 真相究明

本事件のような不祥事の再発を防止し、また本事件によって損なわれたわが国の臨床研究に対する信頼を回復するためには、本事件の事実関係を徹底的に究明し、その問題点を明らかにして、これに対し的確な対策を講じることが必要である。したがって、事実関係の解明は不可欠の前提と言わなければならない。

本事件の事実関係については、試験を実施した5大学及びノ社によって調査が行われているが、5大学の調査は途上であり、また慈恵医大試験及び京都府立医大試験で明らかとなっているデータ操作が何者によって行われたのかが明らかとされておらず、大学とノ社の調査結果に対立する点が存在するなど、全容解明からほど遠い状況にある。

真相究明に向けて、以下のとおり様々な立場からの努力が求められる。

#### (1) 各大学による調査

試験を実施した5大学は、カルテとのデータ照合、関係記録の精査、関係者に対する聞き取りなどの調査を引き続き行い、試験結果の妥当性の検証、試験における元社員及びノ社の関与の内容、試験費用と奨学寄附金の関係（※1）などについて明らかにすべきである。

（※1）試験費用と奨学寄附金の関係については、奨学寄附金の性質から用途の特定が不可能である（名古屋大学）とか、正規の手続により提供され用途も適切である（慈恵医大）などとして、十分な調査がなされないおそれがある。しかし、本事件において各大学に提供された奨学寄附金はきわめて巨額であり、実際の試験費用に対して寄付金額が適切であったかどうかなどの事実は、試験の客観性・公正性や奨学寄附金のあり方についての検討に非常に重要な意味を持つものであるから、調査に最善を尽くすべきである。

#### (2) 研究責任者の説明責任

各試験について第一に説明責任を負っているのは、研究責任者である。各研究責任者は、関係機関の調査に全面的に協力することはもちろんであるが、自らの立場でも事実関係を公的に説明すべきである。

(3) ノ社調査結果の詳細の公表

ノ社は、スイス本社による委託を受けた第三者法律事務所による調査結果をふまえたものとして、2013年7月29日付で「バルサルタンを用いた5つの医師主導臨床研究におけるノバルティスファーマ株式会社の関与に関する報告書」（以下、「ノ社報告書」という。）を公表している。

しかし、ノ社報告書における事実関係の記載はきわめて簡略なものにとどまっており、本事件に対するノ社の関与の内容やその問題点を明らかにするものとは到底言うことができない（※2）。

ノ社はより詳細な調査結果を速やかに公表すべきである。また、厚生労働大臣はノ社に対し事実関係の報告を命じ、報告内容を公表すべきである。

（※2）例えば、「当該元社員らの上司とノバルティスファーマの経営陣の一部の者は、当該元社員の研究への関与の程度について認識していた、ないしは認識して然るべきであったといったといえます。」とされているが、どの範囲の者が実際に認識していたのかや、あるいは「認識して然るべきであった」と判断した根拠となる事実は記載されていない。

(4) 検討委員会による調査

前述のとおり、本事件については厚労省が「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置している。

ところが、2013年8月9日開催の第1回検討委員会において、田村厚労大臣は、9月末までのわずか2か月をめどに原因分析、当面の対応、再発防止策等をまとめることを求める旨発言しており、あまりにも性急すぎる。

また、同年9月2日開催の第2回検討委員会においては、委員の間に、検討委員会に強制的な調査権限がないことを強調し、「犯人捜し」は検討委員会の目的ではないなどとする、事実関係の解明に消極的と思える発言も見られた。

しかし、現在のところ、真に第三者的立場から公的な調査を行っているのは検討委員会だけであり、真相究明に向けた検討委員会に対する期待は大きい。関係者に対するヒアリングを積極的に行うほか、重要な事実や、各大学とノ社の間で見解の対立のある点については客観的資料の提出を求めるなどして、可能な限り真相に迫る努力がなされるべきであり、また調査過程とその結果については最大限の透明化を図るべきである（※3）。

（※3）検討委員会では、プライバシー保護を理由にヒアリングを非公開とすることが検討されている。しかし、ヒアリングされるのは公表された臨床試験論文の作成過程に関する事実であり、個人のプライバシーとして保護すべき事項は含まれないはずである。仮に含まれるとしても、本事件は多くの患者や健康保険財政に対し重大な社会的影響を与えたものであり、透明化の意義がより重視されるべきである。

(5) 国会における調査

わが国の臨床研究に対する国際的信頼を回復することは国家的な課題であり、また本事件の再発防止策として考えられるものには、立法的手当てを検討すべき事項

が多数含まれる。衆参両院は、本事件について集中審議を行い、強制力のある証人喚問を活用するなどして事実を調査し、立法課題を明らかにすべきである。

## 2 プロモーションの検証

本事件では、ノ社が各試験結果をディオバンのプロモーションに積極的に活用し、その売り上げを急激に増大させている。その舞台となったのは主として医薬専門メディアであり、プロモーションには本試験の研究責任者を含む専門医が大きく関与していた。

一方で、本試験については、当初からその方法論や試験結果について疑問も呈されており、本事件の発覚の端緒となったのも、データの不自然さを指摘した京大医学部研究者の論文である。

このような経過に照らすと、専門医や関係学会が、各試験結果について十分な批判的検討を行ってきたのかどうか問われてしかるべきである。

関係学会及びディオバンのプロモーションに関与したメディアは、自らないし所属の専門医がプロモーションに果たした役割を検証し、またプロモーションに関与した専門医の利益相反の有無を調査するなどして、問題点を明らかにし、再発防止策を公表すべきである。

## 3 医師主導治験の実態調査

本事件においては、各試験の主任研究者に対してきわめて高額な奨学寄附金が提供されており、企業、研究者双方に奨学寄附金が臨床試験を支援する目的でなされているとの認識があったとされている（ノ社報告書）。しかし、慈恵医大試験を除いて、論文にその利益相反状況が開示されていなかった。

医師主導臨床試験の資金を奨学寄附金によって提供することの問題点についてはかねてから指摘されていたところであり（※4）、わが国の医師主導臨床試験においては、臨床試験支援目的の奨学寄附金の提供を受けながら、用途を特定しないという奨学寄附金の建前からその利益相反状況を適切に開示しない例が相当広範に存在してきた可能性がある。

また、医師主導臨床試験では、近年、研究者がNPO法人や任意団体などの研究組織を作り、研究組織を主体として試験を行うという形が取られる例が増えているが、その資金源は不透明であり、やはり、企業からの資金提供を受けながら利益相反状況の開示がなされていない例があることが推測される。

従来試験の利益相反状況を適切に明らかにするためにも、今後の対策を適切に講ずるためにも、わが国のこれまでの医師主導臨床試験における企業の関与の実態を明らかにすることが重要であり、国はこの点の調査を行うべきである。

（※4）日本製薬医学会「臨床研究に関する提言」（2009年10月）

### 第3 再発防止策

最終的には、再発防止策の策定は事実関係を解明した上でなされるべきであるが、現時点において考えられる再発防止策を以下に述べる。

#### 1 不正行為の再発防止

##### (1) 臨床研究規制の法制化

わが国では、治験（承認申請資料の収集を目的とする臨床試験）に対しては薬事法に基づく厳格な規制により信頼性確保や被験者保護が図られているが、治験以外の臨床試験には法的規制が存在しない。

当会議は、これまでに、このような現行法規制の問題点を指摘し、臨床研究全体を規制する「臨床研究基本法」の制定及び「臨床研究総合管理制度」の創設を提言し（※5）、また「臨床研究に関する倫理指針」の平成25年の改正に当たっては、その法制化を図り、被験者保護や臨床研究の質に関する規定を設けるべき旨を指摘してきたところである（※6）。

本事件は、わが国の現行法規制の問題点を如実に示したものと見える。臨床試験の適正を担保するための規制もなく、本事件のような問題が起きても事実の解明すらおぼつかないのでは、わが国の臨床研究に対する信頼を回復することなど到底不可能である。

臨床研究の法的規制は2000年に行われた臨床研究指針の改定の際にも課題として検討されながら見送られた経緯があり、その後、薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会最終提言（2010年）、厚生科学審議会医薬品等制度改正部会のとりまとめ（2012年）、臨床研究・治験活性化5か年計画2012は、いずれも法制化に向けた提言をしている。ICH3極の中で、治験と臨床試験を峻別して臨床研究を法的規制の外にしているのは日本だけである。近年、法的規制をしている米国やフランスにおいてもリスクの低い臨床研究においては規制を緩和する方向の検討がなされているとの報告もあるが、それはあくまで基本的に法的規制があることを前提としたうえでの対応であって、基本的な法的規制が不要であるとする理由にはならない。臨床研究の規制は、日本の臨床研究に対する国際的信頼にかかわる問題であると同時に、何より被験者の権利保護に関する問題であり、被験者保護の観点からすれば、治験と臨床研究を峻別して扱うことに正当性は全くない。

現在、「疫学研究に関する倫理指針及び臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る合同会議」において「臨床研究に関する倫理指針」の見直しに関する議論が進められているが、同指針はこれを法制化し、併せて、臨床研究全般をカバーする信頼性の確保のための法規制を導入すべきである。

（※5）薬害オンブズパースン会議「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会に対する意見書」（2009年2月25日）

（※6）薬害オンブズパースン会議「『臨床研究・治験活性化5か年計画2012（案）』に対する意見書」（2012年3月9日）

## (2) 調査制度及び行為者に対する処分規定の創設

近年、わが国では、医学研究における不正行為の発覚が相次ぎ、当会議は、その再発防止のために、不正行為の調査制度及び行為者に対する処分規定の創設を求めてきた（※7）。本事件は、上記のような制度の創設の必要性を重ねて示すものである。

事実の解明のためには、医学研究における不正行為の有無を調査する制度を創設し、調査機関に適切な権限を付与する必要がある。

また、行為者に対する抑止力として、各研究機関が不正行為者に対する懲戒処分に関する内規を作成することが必要であり、医事及び薬事に関する免許を保有する者が医学研究において不正行為を行った場合には、厚生労働大臣は、不正行為の内容に応じた行政処分（戒告、業務停止又は免許取消し）を行うべきである。

（※7）薬害オンブズパースン会議「医学研究における不正行為に関する要望書」（2013年2月26日）

## (3) 企業利益の吐き出しに関する制度の導入

不正な臨床研究とこれをもとにしたプロモーションによって得た利益を企業が保持したままであることは、社会正義の観点から許容されるべきではなく、再発防止の観点からも適切でない。

そこで、企業は、研究不正のあった医薬品・医療機器によって得られた利益のうち、健康保険における患者自己負担分相当額については、創設される公的基金の資金として拠出し、健康保険の負担部分については健康保険組合に返還するべきであり、そのために必要な法的根拠を整備するべきである。

なお、ノ社のディオバンに関する不正は、同剤の降圧剤としての効果はあるため同社が得た利益中にはかならずしも不正な論文とこれを利用したプロモーションによって得た利益といえない部分も含まれている可能性がある。しかし、利益の吐き出しは不当利得の返還という趣旨だけではなく、再発防止のための制裁的観点を含むものと位置づけることができる。従って、少なくとも不正が認められた臨床研究に関する情報が公表され、あるいはノ社がこれを販売利用に開始した時期以降の利益はすべて吐き出しの対象とするべきである。また、ノ社が、公的な制度の整備を待つことなく、利益の吐き出しについて率先して対応すべきであることは言うまでもない。

## 2 利益相反対策

### (1) 臨床試験への資金提供を目的とする奨学寄附金の禁止

利益相反状況の開示は利益相反管理の大前提となるものであるが、用途を特定しないという奨学寄附金の性質は、この透明性確保の要請と本質的に相容れないといえる。それは、本事件において、ノ社と研究者の双方が臨床試験支援目的の奨学寄附金であると認識していたとされながら、各大学の調査において奨学寄附金の用途

と臨床試験との関係が特定できないとされていることに示されている。

臨床試験に対する資金提供は、提供目的を明示した委託研究契約などの方法によって行われるべきであり、臨床試験への資金提供を目的とする奨学寄附金は禁止すべきである。

## (2) 「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」の完全実施と法制化の検討

日本製薬工業協会は、「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」を策定し、2013年度から実施に移しているが、日本医師会の反対により、医師個人に対する原稿執筆料等（講師謝金、原稿執筆料、コンサルティング報酬等）については実施を先送りした。

しかし、本事件は、医師の協力の下に行われる企業のプロモーション活動がいかにも医薬品の売り上げに寄与しうるかをあらためて示したものであり、原稿執筆料等の開示の必要性は明白である。

日本製薬工業協会は速やかにガイドラインを完全実施し、日本医師会もこれを積極的に受け入れるべきであるとともに、米国のいわゆる「サンシャイン条項」に倣って法制化も検討されるべきである（※8）。

（※8）薬害オンブズパーソン会議「『企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン』に関する意見書」（2013年2月19日）

## (3) 大学による、企業からの資金受け入れ状況の公表

研究者と企業との経済的関係の透明化は、ひとり企業側にのみ求められるべきものではなく、研究者側からも積極的な情報開示がなされるべきである。

京都府立医大は、本事件の再発防止策として、「製薬企業に係る、本学各教室における寄附金等の受入状況や教員・研究者における講演料等の受取状況について、本学ホームページ上で公開する」ことを挙げているが、このような対策の必要性は同大学に限られるものではないのであって、全ての大学・研究機関が同様の情報公開を行うべきである。

## (4) 公的基金創設

臨床試験に対する企業の資金提供は、自社製品の販売に寄与する可能性のある試験に限られてしまうのが現実である。医師主導臨床試験には、企業の意向に左右されず、真に医学的に必要な試験を行うという点に意義があった。前述した奨学寄附金方式から委託研究契約方式への移行は、資金関係の透明性の確保という点では改善されるが、企業の意向に左右されず真に必要な試験を行うという医師主導臨床試験の存在意義とは相容れない。そもそも、研究者が研究費を企業に依存せざるを得ないという状況に問題があると言わざるを得ない。

政府による臨床研究に対する財政支援を拡大するとともに、海外の制度を参考に、臨床研究への資金提供を行う公的基金を創設すべきである（※9、10、11）。

(※9) 薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会最終提言(2012年4月)

(※10) 薬害オンブズパーソン会議「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会に対する意見書」(2009年2月25日)

(※11) 薬害オンブズパーソン会議「『臨床研究・治験活性化5か年計画2012(案)』に対する意見書」(2012年3月9日)

#### 第4 まとめ

かつて、研究者が企業と経済的関係を持つことは、産学の「癒着」として学問研究の中立・公正を守るためには回避すべきものとされていた。しかし、それはいつしか産学「連携」と名を変えて、むしろ積極的に推進すべきものと言われるようになった。特にわが国では、研究資金を企業に依存せざるを得ない環境とあいまって、産学連携の必要性が強調され、利益相反の危険性に対する危機感が乏しかったといえる。

本事件についても、不正行為と利益相反の問題を切り離し、利益相反については適切な開示がなされたかどうかという問題に矮小化する議論が見られる。たとえば、慈恵医大の中間報告は、「研究論文中に奨学寄附金を受けている事実を明らかにし、奨学寄附金を受領することにより臨床研究の客観性・正当性が損なわれることがない限り、産学連携の見地から不適切なものではないと考えられる。」とし、研究論文中にノ社からの講演料や奨学寄附金受領が明記されている慈恵医大試験は「利益相反ルールに違反するものではないと考えられる」としている。

しかし、本事件は、利益相反状況の下においてデータ操作という科学的不正が行われたという点に問題の核心がある。すなわち、血圧値の操作があったことが明らかとなっている慈恵医大試験では、まさに臨床研究の客観性・正当性が損なわれているのであって、その点を見逃して、開示されていたから利益相反の観点からは問題がない、とするのは全くの詭弁である。

本事件は、利益相反が研究の公正の脅威となることをあらためて示した。わが国の医学会及び行政には、産学連携が内包する利益相反の危険性を軽視してきたことを反省し、これを機に徹底した再発防止策をとることが求められているというべきである。

以上