

日本社会薬学会第34年会

「ディオバン事件」から 臨床研究のあり方を考える

健和会 臨床・社会薬学研究所

所長 片平洌彦

主任研究員 榎宏朗

於熊本大学（2015年7月26日）

研究の背景

降圧剤「バルサルタン」（商品名ディオバン）の臨床研究データを改竄したことが発覚してノバルティスファーマ社の元社員が逮捕された。

「ディオバン問題」は、医薬品の臨床研究の在り方に大きな問題を投じた。厚生労働省は2つの「検討会」を設置して検討を重ねた結果、「臨床研究の法的規制が必要」との結論を得て、法案を国会に提出している。



目的

本報告ではその経過を振り返り「臨床研究」の問題点、あり方について検討し、望ましい規制のあり方について考察した。

方法

方法は文献研究とした。

厚生労働省のHPに掲載されている「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」（森嶋昭夫委員長）と「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」（遠藤久夫座長）の「報告書」「資料」等を参照すると共に、「ディオバン」「バルサルタン」「臨床研究」「捏造」「広告」等の用語でネットで検索し関連資料を収集し考察した。

結果(1) ディオバン事件とは①

2014年6月11日、東京地検特捜部は、製薬会社ノバルティスファーマ（本社：スイス、以下「ノバ社」）元社員の白橋伸雄容疑者（63歳）を、京都府立医大が実施した降圧剤「バルサルタン」（商品名「ディオバン」）の臨床試験データを改ざんして虚偽の図表などを作成し、研究者に提供して論文に記載させ、公表させたとして、薬事法違反（誇大広告）容疑で逮捕した。

結果(2) ディオバン事件とは②

特捜部は、別の論文について改ざんデータで作成した図表を提供したなどとして、7月1日に、薬事法違反罪で白橋被告と、従業員に違法行為があれば法人の責任も問う「両罰規定」を適用して、ノバ社を起訴した。また、7月22日には、京都府立医大の別の論文でデータ改ざんをしたとして、白橋被告とノバ社を追起訴した。

結果(3) ディオバンとは

ディオバンは、ノバ社が開発した降圧剤（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：ARB）で、1996年5月に「国際誕生」し、日本では2000年に「高血圧症」を「効能または効果」として販売が開始された。市販開始後の2002年以降、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学、千葉大学、滋賀医科大学、名古屋大学において既存の降圧剤と比較する大規模な臨床研究が行われた。

結果(4) ディオバンの臨床研究結果①

その結果、東京慈恵会医科大学の研究（JIKEI HEART STUDY）と京都府立医科大学の研究（KYOTO HEART STUDY）では、ディオバンが既存の降圧剤と比較し、狭心症や脳卒中等の心臓・脳血管病の予防に有効との結論を得たとして、Lancet（2007年）やEuropean Heart Journal(2009年)等の国際的医学雑誌等に研究論文が掲載された。

結果(5) ディオバンの臨床研究結果②

また、滋賀医大の研究（SMART）、千葉大学の研究（VART）、名古屋大学の研究（NAGOYA HEART STUDY）においても、ディオバンの有効性に関する比較試験が行われ、論文が発表された。

ノバ社はこれらの論文を用いて医師等に対してディオバンの効用を宣伝し、前記のように多額の売上げを得た。

結果(6)

J-CLEAR（臨床研究適正評価教育機構）理事長の桑島巖医師は、慈恵医大等の臨床研究は二重盲検法ではなく、対象患者がどちらの群に割り付けられているか担当医師等がわかるPROBE法により行われていること等の問題点を指摘した。（日本医事新報,2011年）

京都大学の由井芳樹助教は上記研究論文のうち、慈恵、京都府立、千葉の3大学における血圧値の統計データがディオバン群と対照群とで殆ど一致しているなど、不自然な点があることを指摘した。（Lancet,2012）

由井医師指摘の「不自然なデータ」 (Lancet, Vol.379, e48, 14 April, 2012)

	Valsartan group		Control group*	
	Baseline	Achieved	Baseline	Achieved
Jikei Heart Study				
Mean (SD) SBP	139.2 (11)	132.0 (14)	138.8 (11)	132.0 (14)
Mean (SD) DBP	81.4 (11)	76.7 (8)	81.4 (11)	76.6 (9)
Kyoto Heart Study				
Mean (SD) SBP	157 (14)	133 (14)	157 (14)	133 (14)
Mean (SD) DBP	88 (11)	76 (11)	88 (11)	76 (10)
Valsartan Amlodipine Randomized Trial				
Mean (SD) SBP	158 (19)	135 (13)	158 (18)	135 (14)
Mean (SD) DBP	93 (13)	80 (10)	94 (13)	80 (10)

結果(7)

由井医師の指摘の前には、2011年頃から、KYOTO HEART STUDYの統括責任者であった松原弘明教授

(当時)の論文にデータ捏造や改ざんの疑いが指摘され、京都府立医科大学は調査委員会を発足させた。

そうした調査委員会はディオバンについても各大学において設置され、2013年に相次いで報告書が公表された。

結果(8)

これらの報告書では以下のような指摘がされている

①「多数の論文においてデータの一部に捏造、或いは改ざんが行われ、また、一部の実験データは、筆者の考えに誘導する捏造・改ざんが行われた。」

(京都府立医科大学)

②「論文中の患者の血圧値データは、カルテの記載と異なるものが相当数あり遺憾ながら、何者かによってデータが人為的に操作されていると考えられる。」

(慈恵医大調査委員会(中間)報告書。(訂正版))

③「データ解析はプロトコール通りには行われなかった。また、101名の実測値を確認したが、実測値と論文使用値を対比してみると多くの不一致があった。……元ノバ社社員2名の関与があった。」

(滋賀医科大学)

結果 (9)

2013年3月28日には、毎日新聞が、KYOTO HEART STUDYの統計解析報告の著者の一人であるShirahashi Nobuo が、ノバ社の社員であるにも関わらず、大阪市立大学大学院の肩書きで名を連ねていたことを報道。その後、別の4大学におけるディオバンの研究論文にも、「白橋伸雄」が統計解析者として関わっていたことが明らかになった。この利益相反関係の存在が、前記の白橋容疑者逮捕につながったのである。

※以下の4枚は、「遠藤検討会」の資料である。

日本と欧米の法的規制の現状①

- 治験については各国とも法的規制があるが、臨床研究については規制の対象範囲が異なる。
- 日本では、臨床研究については法的規制が存在しない。

			日本※1	米国※2	欧州※3
治験	医薬品		○	○	○
	機器		○	○	○
臨床研究	医薬品	未承認・適応外	×	○	○
		承認あり・適応内	×	×	○
	機器	未承認・適応外	×	○	○
		承認あり・適応内	×	×	○
	手術・手技		×	×	×

※1 日本は、臨床研究については倫理指針で対応。

※2 米国は、公的研究費の対象となる研究については別途法規制が存在する。広告に用いられるものも対象としている。

※3 欧州は、機器を用いた臨床研究については、医薬品よりも規制事項が少ない等の差がある。

日本と欧米の法的規制の現状②(規制内容の違い)

○ 各国が法的規制の対象とする臨床研究の範囲は異なるが、規制の内容についてはおおむね共通している。

		日本		米国		欧州	
対象範囲		治験	臨床研究	治験	臨床研究※1 ・未承認・適応外の医薬品・ 医療機器を用いるもの、 ・広告に用いられるもの	治験	臨床研究 ・医薬品・医療機 器を用いるもの
規制 内容	倫理審査委員会の審査	○	×	○		○	
	当局への届出	○	×	○		○	
	研究の 実施基準	モニタリング	○	×	○		○※2
		記録の保存	○	×	○		○
		インフォーム ド・コンセント	○	×	○		○
		個人情報の保 護	○	×	○		○
	副作用等の報告	○	×	○		○	
	製薬企業等の透明性確保	×	×	○		×※3	

※1 公的研究費の対象となる研究については別途法的規制が存在する。

※2 医療機器は対象外。

※3 フランス等、一部の国には法的規制が存在する。

日本と欧米の資金提供の公開に関する法的規制の現状

- 製薬企業から医療機関等への資金提供の公開のルールについて、米国は法的規制、日本とEUは業界による自主規制となっている。

	日本	米国	欧州
法規制	× (業界による自主規制で対応)	○※1	×※2 (業界による自主規制で対応)
規定	企業活動と医療機関の関係の透明性ガイドライン	米国医療保険改革法(サンシャイン・アクト)	製薬企業から医療関係者、医療関係団体への対価の移動の情報開示に関するEFPIAコード
開示内容	研究費開発費等 学術研究助成費 原稿執筆料等 情報提供関連費 その他(接遇等費用)	10ドル以上のほぼすべての対価の移動を公開 (医師名や対価額など、すべて個別に公開)	研究開発費 寄附 個人に対する謝礼 (物品提供は禁止)

※1 米国での開示対象を行う主体は、公的保険でカバーされている医薬品等を製造する製造業者とされている。

※2 フランス等、一部の国には法的規制が存在する。

臨床研究事案に関する最近の報道

資料1-1

	概要	現時点で指摘されている 主な懸案事項
ディオバン事案	ノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンに係る臨床研究において、データ操作等があり、研究結果の信頼性や研究者の利益相反行為等の観点から社会問題化(昨年夏)。(東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学、滋賀医科大学、千葉大学、名古屋大学が関連) 本年1月にノバルティス社を薬事法違反の疑いで刑事告発。また、厚生労働省の検討委員会で昨年の10月に中間とりまとめを公表。本年3月に報告書(案)を議論、4月11日に報告書として公表。	・研究データの改ざん ・研究機関と製薬企業との関係の在り方 ・医薬品の広告
白血病治療薬 タシグナ事案 (SIGN試験)	ノバルティス社の白血病治療薬タシグナに係る医師主導の臨床研究において、全ての患者データがノバルティス社に渡っていたことなど、実質的にノバルティス社が深く関与していたことが東大の中間報告(本年3月)及びノバルティス社の第三者委員会の報告書(本年4月)で明らかになった。 現在、東大は最終的な報告に向けて調査中。	・研究機関と製薬企業との関係の在り方 ・患者の個人情報保護・秘密保持の問題
CASE-J事案	武田薬品工業の高血圧症治療薬プロプレスについて、既存の高血圧治療薬との比較で、心血管系疾患の発生に統計学的に有意差がないのに、一定期間経過後には差があるかのような誤解を招きかねない広告があったことが発覚(本年2月)。 現在、事案の詳細について調査中。	・医薬品の広告
J-ADNI事案	アルツハイマー病における、アミロイドPETを中心としたバイオマーカーの確立を目的とした臨床研究において、データ改ざん等の不正があるのではないかと報道があった(本年1月)。 関係者の間に、見解の相違があったことから、現在、代表研究者の所属する東京大学において事実関係を調査中。	・事実関係調査中

考察（１）

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、課題として検討されたが見送られた経緯があり、その後、薬害肝炎事件検証委員会（2010年）、厚生科学審議会とりまとめ（2012年）、臨床研究・治験活性化5ヵ年計画（2012年）はいずれも法制化に向けた提言をしている。

考察（２）

今回、18コマの別表に示された「事案」が相次いでいる中で、厚生労働省が「遠藤検討会」を設置し、「臨床研究に関する法規制が必要」との結論を出したことにより、厚生労働省としてこの結論に基づいて法案化の方針を出し、その具体化をはかっていることは評価すべきである。

考察（３）

然しながら、与党内から「法制化は臨床研究の停滞を招くとの意見が続出」したり、業界からは、「法規制よりも日本製薬工業協会による透明性ガイドラインの徹底を重視する意見が多く出た」ことは、歴史に逆行し、国際的にも孤立する動きと言わざるを得ない。前出（15～17コマ）の表には、臨床研究規制については、「米国に見習うべき」ことが示されていると言えよう。

結論

「臨床研究の法的規制を行う」との方針は、それなりに手順を踏み、公費を使って出された結論であった。医薬品・医療機器開発の国際化を考慮に入れると**欧米では治験・臨床研究とともに原則的に法規制の対象にされているが日本では臨床研究は対象外となっている。**

ここにディオバンのような事件が起きる**要因**がある。したがって我が国でも早期に**臨床研究の法制化が必要**と考えられる。