

巻 頭 言

ディオバンをめぐる動き

院長 百井 亨

本誌第31巻では平成25年2月に明るみに出たスイス製薬大手ノバルティスの日本法人、ノバルティスファーマ株式会社(ノ社)の降圧剤ディオバン(一般名・バルサルタン)をめぐる臨床研究データの改竄・捏造問題について紹介した。平成25年12月18日厚労省は、「ノ社の組織的関与があった可能性がある」と判断し、真相の究明は司法の手によるしかないとして、刑事告発する方針を固めたが、本稿ではその後の経過(平成26年1月～)を時系列に沿って記録しておきたい。

薬事法違反(誇大広告)による告発

平成26年1月8日、各社朝刊が、ディオバンの臨床研究データ改竄問題で、不正なデータを広告に用いたのは薬事法違反(誇大広告)の疑いがあるとして、厚労省が販売元のノ社と、広告に関わった同社の担当責任者を同法違反容疑で東京地検に告発すると報じた。翌9日厚労省は報道関係者むけの「薬事法違反による告発について」という文書で、ノ社と同社社員(氏名不詳)を薬事法第66条第1項(虚偽・誇大広告の禁止)違反の疑いで、同日東京地検に告発状を提出したことを通知した。

1月13日、ディオバンの優位性を示すようにデータ操作された慈恵医大の研究結果は平成18(2006)年9月5日にスペインで開催された国際学会で発表されたが、既に発表の2か月前からノ社が医療関係のメディア(日経メディカル、メディカルトリビューンなど)にディオバンの優位性を示唆する研究成果の到来を予告する広告を掲載していたことが報じられた(毎日新聞)。

厚労省の告発をうけて、東京地検特捜部は2月19日ノ社本社と京都府立医大、データ管理を請け負っていた神戸市の会社の家宅捜索を行った。さらに20日には慈恵医大、21日に滋賀医大と千葉大、22日には名古屋大を家宅捜索した。

滋賀医大の論文を米糖尿病学会誌が撤回

滋賀医大は1月20日、ディオバンを使った臨床研究論文について、掲載していた米糖尿病学会誌から「論文を正式に撤回する。10%前後のデータの不一致があり、科学論文として不適切」と17日にメールで通知があったことを明らかにした(1月20日日経新聞)。撤回された論文の責任者であった柏木厚典滋賀医大副学長・病院長は「データを再解析した結果、論文の結論は間違っていない」として、同学会誌にデータの誤りを修正した上で再投稿していたが、学会誌側に認められなかった。研究責任者は滋賀医大のすべての役職を辞任したが、データの改竄は認めておらず、別の医学誌に再投稿すると述べている。

ノ社日本法人の不正は「日本文化のせい」－ノ社スイス本社社長語る

1月18日(毎日新聞)、東京大学血液・腫瘍内科を中心に平成24年5月から進められていた白血病患者の治療薬をノ社の新薬「タシグナ」に切り替えた場合の副作用を検討する臨床研究で、患者アンケートの回収にノ社の社員が関与していた事実が報道された。研究デザインそのものがノ社側から医師に持ちかけられており、医師主導とは名ばかりの、ノ社の販売促進の為

の臨床研究であることはだれの目にも明らかである。タシグナの問題では、ノ社が営業担当の2チームを競わせ、参加医師に要請して患者が治療薬を切り替えた場合や、研究データとなるアンケートを多く集めた社員にポイントを与え、得点に応じてコーヒーチケットや会食費を提供していた。

さらに、ノ社の社員が不正に取得した患者個人情報の中から、タシグナの重い副作用例を把握しながら国への報告を怠っていたことが明らかになった。平成25年末に報道関係者がノ社の関与について取材を始めると、営業担当社員が資料を自宅に持ち帰ったり、電子データを削除したりする隠蔽工作をしていたことも判明した(4月3日毎日新聞)。

来日したノ社のスイス本社社長は記者会見で、「背景には日本法人の企業文化があった」、「日本の社員は、患者との関係よりも、医師を優先する傾向があり欧米とは異なる。変革が必要だ」として、ノ社日本法人社長ら幹部3名を辞任させ、後任にドイツ人など外国人を就任させた(4月3日朝日新聞)。「日本文化が悪いのであって本社に責任はない」というこの会社の「文化」を我々日本人としては今後十分に注目してゆく必要がある。

ノバルティスの「企業文化」について言えば、米司法省は平成25年4月23日、臓器移植を受けた患者に処方される安価なジェネリック薬品を、自社製品に切り替えさせるため、薬局にリベートを支払ったとして、ノバルティスを提訴、さらに同月26日に、医師にリベートを支払い自社の薬剤(降圧剤LotrelやValturna[アリスキレンとバルサルタンの合剤]、糖尿病薬)を優先的に患者に処方させているとして、同社を提訴した(By Jonathan Stempel, Reuters, Sep. 30. 2014)。これも「アメリカ文化」が悪いのであって、スイスのノバルティス本社には責任がないというのであろうか？

厚労省の検討委員会報告書

4月11日、厚労省の「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」(委員長：森嶋昭夫名古屋大学名誉教授、平成25年8月9日第一回開催)は「検討委員会による調査等の限界からデータの操作を誰が何の目的で行ったのかについてまで明らかにすることはできなかった。しかしながら、今回のデータ操作による結果に対する責任のみならず、我が国の医学界に対する信頼性が低下したことに対する責任は、関係大学(大学側研究者を含む)及びノバルティス社の双方で負うべきと考える」との報告書「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について」を公表した。

千葉大調査委員会でも不正認定

4月25日、千葉大の調査委員会は同大の研究について「明らかな誤り、データの不一致があり、信頼性が低く、科学的な価値も乏しい」として、研究責任者の小室一成教授(現東京大教授)に論文の取り下げを勧告した。またノ社の元社員(平成25年5月退職)が統計解析に関わった可能性が高く「改ざんの可能性を完全に否定できない」と述べ、平成25年12月の「意図的なデータ操作はなかった」とした中間報告を不十分だったと認めた。これで臨床研究を主導した5大学のうち名古屋大を除く4大学の調査委員会がデータ改竄の可能性を認めた(4月26日讀賣、産経新聞)。

7月15日千葉大の調査委員会は同大教授としてディオバンの臨床研究論文の責任著者を務めた小室一成・現東京大教授の処分を東大側に求めることを促す最終報告書をまとめた。報告書は、① 研究データの一部が複数回にわたってノ社の元社員に提供され、最終段階の統計解析が行われた可能性が高く、意図的な操作が否定できない ② データの脱落率が60～80%と異常

に高い項目があり、ディオバンに有利な結果になった傾向がみられる一などと指摘し、論文を取り下げるよう勧告した(7月16日讀賣新聞)。

10月9日付で英国医学誌Journal of Human Hypertensionは2012年に掲載された千葉大の小室一成教授らの論文を「利益相反の管理とデータの信頼性に問題がある」として、掲載から撤回した。代理人によると小室氏は撤回に同意しておらず、千葉大の調査委員会から撤回を勧告されている別の医学誌に発表した論文も撤回しない意向である(12月10日毎日新聞)。

ノ社元社員逮捕、起訴、ノ社も両罰規定で起訴

6月11日、ノ社元社員が薬事法違反(誇大広告)容疑で東京地検特捜部に逮捕された。元社員は臨床研究の途中で、患者データを大学外で管理しているデータセンターに対し、「中間解析や研究会で必要だ」としてデータを自らに送信させ、受け取ったデータの内容を改竄して解析作業を行ったとみられる(6月12日産経新聞)。また逮捕の要件となった京都府立医大が平成23年に発表した主論文のデータ改竄以外にも平成24年以降に発表された数編の論文でも改竄したデータによる図表を掲載させていた(6月27日、毎日新聞)。

7月1日東京地検特捜部はノ社元社員が業務に関連して論文のデータを改竄していたと認定し、薬事法の両罰規定を適用して法人としてのノ社を同法違反(虚偽記述・広告)の罪で起訴し、元社員も同罪で起訴するとともに初回逮捕容疑となった平成23年の論文とは別の論文でもデータ改竄をしたとして再逮捕した(7月2日朝日新聞)。

7月22日東京地検特捜部は別の論文でも改竄したデータを研究チームに提供したなどとして、薬事法違反(誇大広告)でノ社元社員と法人としてのノ社を追起訴した。特捜部は、研究者などの関与も指摘されたが裏付ける証拠は見つからず、「会社ぐるみの改竄」が疑われたが明らかにしなかったとして事件は幕を下ろすことになった(7月23日産経、讀賣新聞)。

「臨床研究の制度の在り方に関する報告書」

厚労省の「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」の報告書を受ける形で、平成26年4月17日第一回「臨床研究の制度の在り方に関する検討会」(座長：遠藤久夫・学習大学経済学部教授)が設置され、以後11月26日の第9回検討会を経て、12月11日、わが国の臨床研究の法規制の必要性を述べた「臨床研究の制度の在り方に関する報告書」が公表された。報告書の結びで、「臨床研究は、医薬品・医療機器等の開発手段としても重要なものであり、開発の国際化が進展していることを踏まえると、我が国においても、5年後・10年後の将来を見越した上で、国際水準の臨床研究が実施できるような制度づくりが必要である。また、昨今、様々な臨床研究の不適正事案が明るみに出たことを踏まえると、我が国の臨床研究に関する信頼回復のためには、現状の倫理指針に基づく遵守を求めるだけでは十分とはいえない。このようなことから、当検討会としては、我が国においても臨床研究に関する法規制が必要との結論に至った」と述べている。

この種の法律は、その制定の過程で様々な利害関係者が寄ってたかって骨抜きにし、出来上がった法律は抜け穴だらけということが多い。今後はこの法律の成り行きに注目する必要がある。

慈恵医大調査委員会の最終報告書

慈恵医大は12月12日、「不適切なデータから誤った結論が導かれた」とする調査委員会の最終報告書を発表、研究責任者だった望月正武元教授(平成19年退職)の客員教授の肩書を取り消した。報告書では「意図的操作がなされた可能性も存在し、誤った結論が導かれた」としている。

調査の開始から1年8か月後の結論である。この慈恵医大の臨床試験は大規模なデータ改竄が発覚した5大学の中で最も早く開始された。その結果はLancetに掲載されデータ改竄が明るみに出るきっかけとなったが平成25年9月6日出版社から撤回されている(12月13日読賣・毎日新聞)。

名古屋大の最終報告ーデータの恣意操作なし

高血圧治療薬「ディオバン」の臨床研究に販売元のノ社の元社員が関与していた問題で、名古屋大は12月19日、調査委員会が研究責任者などへの聞き取り調査を行い、第三者機関が解析用データと入力データ、カルテに食い違いがないか検証した結果、「データに作為的な改変などはなかった」とする最終報告書を公表した(12月21日読賣新聞)。大学内の調査でデータ改竄が認められなかったと報告したのは名古屋大のみである。

研究担当大学の事務局や協力病院の医師によるデータ改竄

平成27年3月9日(読賣新聞)、京都府立医大の研究事務局担当の男性医師が患者データに架空の症状を加筆していたことが明らかとなり、大学側の不正が初めて明らかにされた。「(研究内容を発表する)学会の応募締切が迫っていた。間に合わなければ大学人事で不利になると思い、症状を自分で考え、書き足してしまった」と説明した。逮捕起訴されている元ノ社の社員から「先生の方で早く加筆してほしい」と依頼されたと供述しているが元社員は否定している。3月16日(読賣新聞)には、京都府立医大に協力して290名の患者を集めた協力病院の男性医師が「非投与」の患者が狭心症や脳卒中と判定されるように「ウソの症状を入力したデータを同大に報告した」との供述が関係者からの話として掲載された。「教授に気に入られて人事で優遇してほしかった」というのが動機だという。

東京大外部調査委員会

千葉大の責任者は現在東京大教授であるが、東京大では平成27年3月31日、教授らのデータ管理が不適切であったと指摘する一方で「改ざんは認められなかった」と発表した(4月1日毎日新聞)。千葉大ではカルテと解析用データとの間に多数の不一致が見つかり、データ改竄の可能性が指摘されたが、平成26年11月に設置された東京大の外部調査委員会の調査結果は、千葉大から個人情報保護を理由に資料やデータが提供されなかったとして、治験関係者から提供された一部のデータを調べたのみで、元データの再解析もない不十分な調査に基づく結論であり、今後波紋を呼びそうである。

平成27年3月末現在、元ノ社社員とノ社の薬事法違反をめぐる裁判は進行中であり、有罪になっても罰金は最高で400万円である。治験研究の責任者が所属していた5大学の調査委員会の最終報告書では名古屋大学を除く四大学でデータ改竄が認定され、いずれの論文も出版社の方から撤回されている。京都府立医大教授と滋賀医大病院長は辞職し、既に定年退職していた慈恵医大の教授は客員教授を取り消された。

東京地検の捜査段階で大学や関連病院で実際に調査を担当した医師がデータを改竄していた事実も特定されており、これら関係者の多くが退職を含めた社会的制裁を受けている。しかしデータ改竄により作成された論文を利用した誇大宣伝により1兆円を超える売り上げをあげたノ社と誇大広告のお先棒を担いで多額の研究費を得た研究者達、という構造そのものが無くならない限り同様の不正も無くならない。

(平成27年4月1日)