



「ミニゼミ」報告から

ディオバン臨床研究問題と利益相反 (その1)

早川浩司

ディオバンはどんな薬品か

ARB 降圧剤ディオバン (成分名 ; バルサルタン) は 2000 年 11 月に発売され, 20, 40, 80, 160 mg の錠剤と OD 錠 8 種類が保険収載されている。

年間売上は, ピーク時 (2009 年) に 1,400 億円を越えた。ちなみに, ロキソニン (消炎鎮痛剤) は 21 位 で, 280 億円。フロモックス (抗生剤) は 24 位で, 275 億円であった。しかし, 2013 年に論文問題が発覚するとディオバンの売上は 943 億円に下落した。

2014 年 1 月~3 月における国内の医療用医薬品上位 10 製品の売上金額 (薬価ベース) によると, ディオバンの売上金額が 182 億 8,300 万円となり, 前年同期比で 25.1% 減と大幅に落ち込み, 売上減少が続いている (表 1)。

VALUE 試験 (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)

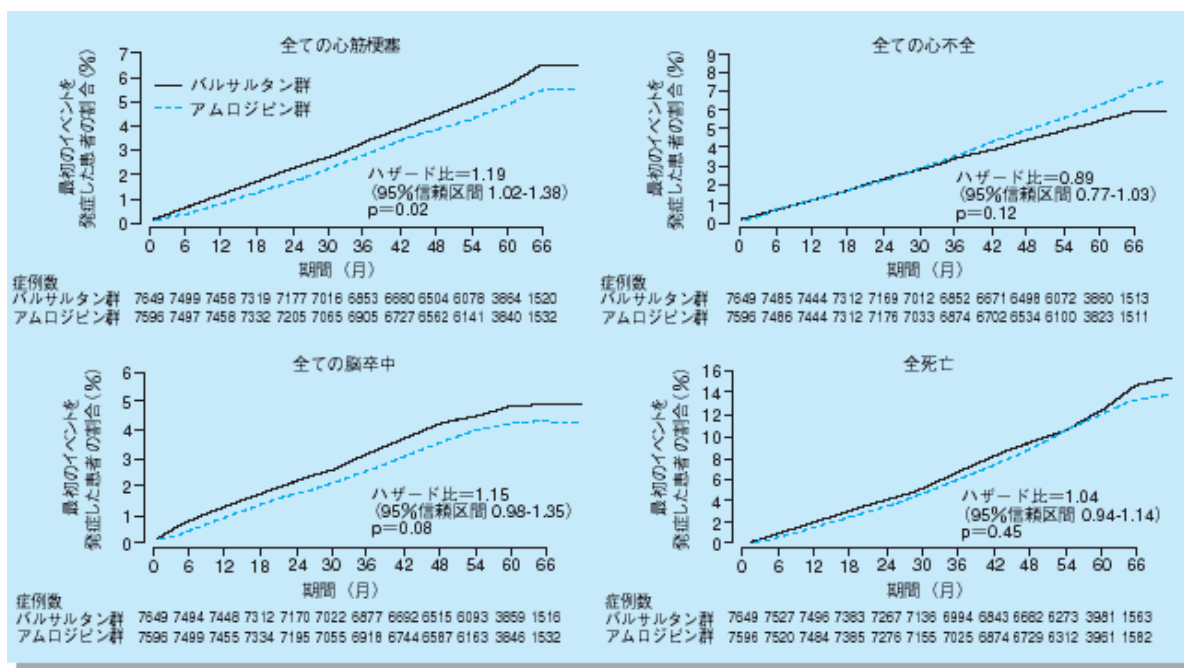
2004 年, Julius S ら¹⁾によって心血管系疾患の高リスク高血圧患者に対するバルサルタンとアムロジピンによる治療の比較試験 (2004 年) の結果が *Lancet* 誌に報告された。この試験は, 前向き, 多国籍, 二重盲検無作為化, 実薬対照, 並行群間試験として実施され, 31 カ国から 15,313 例が試験に参加し, 平均追跡期間は 4.2 年であった。

図 1 は VALUE 試験の結果の一部を示したものである。

表 1 2014年1~3月における国内の医療用医薬品上位10製品の売上金額

順位	製品名	企業名	薬効分類・領域	13年度 (億円)	伸び率 (%)	14年度 (億円)
1	プラビックス※	サノフィ	抗血小板剤	1,168.00	14.40	—
2	ディオバン※	ノバルティス ファーマ	ARB	943.00	-12.93	—
3	プロプレス	武田薬品工業	ARB	896.00	-9.77	655.00
4	ジャヌビア※	MSD	DPP-4 阻害剤	827.03	11.17	—
5	オルメテック	第一三共	ARB	791.00	1.02	790.00
6	レミケード	田辺三菱製薬	抗リウマチ薬	763.00	3.81	687.00
7	モーラステープ群	久光製薬	鎮痛・消炎	757.33	-2.50	745.50
8	アバスタチン	中外製薬	抗がん剤	754.00	15.11	812.00
9	タケプロン	武田薬品工業	PPI	676.00	-2.17	600.00
10	アリセプト	エーザイ	アルツハイマー病	650.00	-10.22	595.00

図 1 2次エンドポイントおよび全死亡のKaplan Meier 曲線



降圧の程度を比較すると、アムロジピンが1カ月後で4.0/2.1mmHg、6カ月以降の平均で2.0/1.6mmHgほど勝っていた。複合心イベント発生率（心疾患発症および心疾患死）は両群で差がなかった。総死亡率も両群で差がなかった。アムロジピン群では、心筋梗塞の19%減少（有意差あり， $p < 0.02$ ）と脳卒中の減少傾向（15%）が認められた。一方、バルサルタン群では、糖尿病の新規発症が26%減少し（有意差あり， $p < 0.0001$ ）、また心不全の減少傾向（11%）が認められた。

薬価収載後に行われたディオバンの臨床試験に関する経緯を簡単に表2に示す。次にディオバン事案に関する臨床研究の概要を表3に示す。

表 2 デジオバンの臨床試験に関する経緯

H12・ 9	デジオバン 20mg、40mg、80mg 薬事承認取得
H12・11	デジオバン 20mg、40mg、80mg 薬価収載
H14・ 1	JIKEI Heart Study 開始 (東京慈恵医科大学)
H14. 7	VART Study 開始 (千葉大学)
H15.12	SMART Study 開始 (滋賀医科大学)
H16. 1	KYOTO Heart Study 開始 (京都府立医科大学)
H16. 7	デジオバン 160mg 薬事承認取得
H16.10	NAGOYA Heart Study 開始 (名古屋大学)
H16.12	JIKEI Heart Study 終了 (東京慈恵医科大学)
H18. 3	SMART Study 終了 (滋賀医科大学)
H19. 6	KYOTO Heart Study 終了 (京都府立医科大学)
H20. 4	市場拡大再算定対象品 (プロブレス) の類似品として市場拡大再算定、薬価引き下げ
H21. 3	VART Study 終了 (千葉大学)
H22. 7	NAGOYA Heart Study 終了 (名古屋大学)

表 3 デジオバン事案に関する臨床研究の概要

	臨床研究	概 要
1	JIKEI Heart Study	冠動脈疾患又は心不全を併発している高血圧の治療中の患者を対象に、デジオバンを投与する群とデジオバンを含む ARB 以外の降圧薬を投与する群で、追跡期間の間に脳卒中や狭心症等の心血管イベント等がどのくらい発生するかを比較する研究
2	VART Study	高血圧の患者に対し、デジオバンを投与する群とアムロジピン (Ca 拮抗薬) を投与する群で、デジオバン群がアムロジピン群に試験期間中に心血管イベントに差があるかを検証する研究
3	SMART Study	腎機能が低下している高血圧の患者に対し、デジオバンを投与する群とアムロジピン (Ca 拮抗薬) を投与する群で、追跡期間中に腎機能の変化を比較する研究
4	KYOTO Heart Study	血圧コントロール不良の高血圧の患者に対し、デジオバンを投与する群とデジオバンを含む ARB 以外の降圧薬を投与する群で、追跡期間中に心血管イベントがどのくらい発生するかを比較する研究
5	NAGOYA Heart Study	高血圧と血糖異常を合併する日本人患者に対し、デジオバンを投与する群とアムロジピン (Ca 拮抗薬) を投与する群で、追跡期間中に腎機能の変化や、心血管イベントがどのくらい発生するかを比較する研究

日本における臨床試験への疑惑

京都府立医科大学、関西医科大学の論文画像類似事案と 4 試験のデータ操作に関する図と表

を以下に示す。マークされた各部分と同じデータと推測される。

Lancet 誌に 2007 年 4 月に発表された Jikei Heart Study の結果を表 4 に再掲した。当初から信頼性に疑問が投げかけられ、多くの臨床疫学専門家が否定的な評価をしていた。

東京大学山崎力教授は 2009 年の著書で、「限りなく黒に近い灰色」とした。J-CLEAR（臨床研究適正評価教育機構）の桑島巖理事長は 2011 年 7 月に、週刊日本医事新報に、Jikei Heart Study に対する懸念を表明した。京都大学医学部附属病院循環器内科の由井芳樹助教は、2012 年に *Lancet* 誌²⁾、週刊日本医事新報^{3,4)}、*Circulation* 誌で、Jikei Heart Study, Kyoto Heart Study, VART の統計学的な異質性を指摘した。データ改ざん否定論に対し、4 試験で SBP, DBP が一致する確率が 1/6561 となり、実質ゼロと反論している。

実際、両群の試験開始時、達成時の SBP, DBP の SD 値 24 のうち 20 が完全一致、他の 4 もほぼ同値であり、何らかのデータ操作がなされたと見なされたのは当然であろう。

図 2 類似画像の説明図

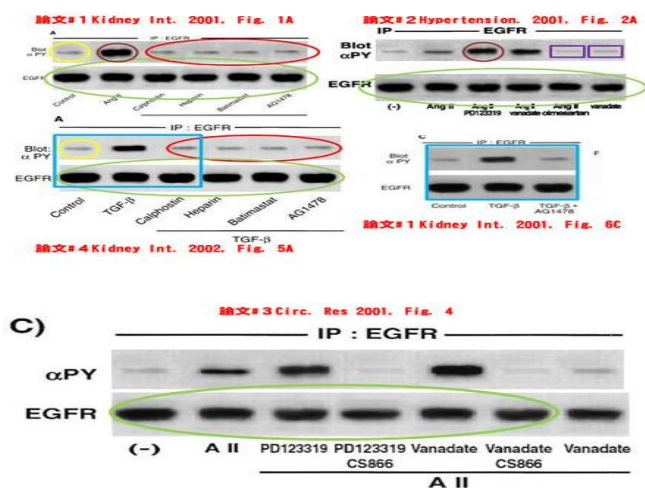


表 4 開始時および達成時の血圧値²⁾

血圧値 (mmHg)	ハルサルタン群		対照群 [※]	
	開始時	達成時	開始時	達成時
Jikei Heart Study				
SBP 平均値 (SD)	139.2 (11)	132.0 (14)	138.8 (11)	132.0 (14)
DBP 平均値 (SD)	81.4 (11)	76.7 (8)	81.4 (11)	76.6 (9)
Kyoto Heart Study				
SBP 平均値 (SD)	157 (14)	133 (14)	157 (14)	133 (14)
DBP 平均値 (SD)	88 (11)	76 (11)	88 (11)	76 (10)
Valsartan Amlodipine Randomized Trial				
SBP 平均値 (SD)	158 (19)	135 (13)	158 (18)	135 (14)
DBP 平均値 (SD)	93 (13)	80 (10)	94 (13)	80 (10)

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧，SD：標準偏差

※ Jikei Heart Study, Kyoto Heart Studyでは ARBなしの従来治療群，VARTではアムロジピン群

上記、バルサルタン試験は世界的に見て異質であり、データ操作したことが疑われる。複合イベント発生率に関する解析を行ったところ、解析用データでは、試験薬群で対照群に比して有意にイベント発生が抑制されていたが(図3)、カルテ調査結果では、イベント発生に有意な差は認められなかった(図4)。

図3 解析用データ

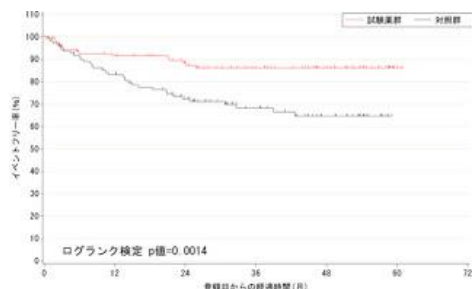
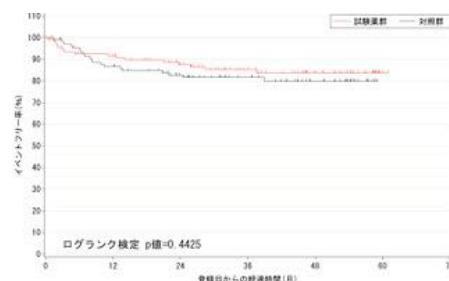


図4 カルテ調査結果



なお、KHS (Kyoto Heart Study) 全体での複合イベント発生について、解析用データでは試験薬群で対照群に比して有意にイベント発生が抑制されていたが(図5)、Web 収集データではイベント発生率に有意な差は認められなかった(図6)。

図5 解析用データ

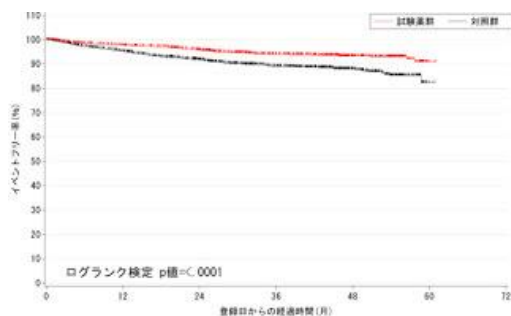
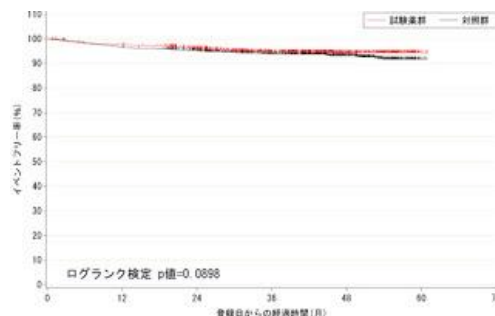


図6 Web 収集データ



京都府立医科大学附属病院からKHSに登録された310症例のうち、カルテを調査できた223症例について、イベント判定と血圧値の正確性を評価した。その結果、解析用データはカルテ調査による結果との間で、心血管系疾患のイベントの発生数に大きな相違があった。

223症例では、Web収集データに比べ、解析用データでは31症例212件で血圧値が追加され(欠測値の補完)、11症例11件で血圧値が修正されていた(5件において-10mmHg、5件において+10mmHg、1件において+20mmHg)。なお、それらの修正はすべてが試験薬群の症例における症例登録時の収縮期血圧の修正であった。

また、223症例では、解析用データでは試験薬群のイベント発生率が低かったが、カルテ調査による結果を用いた解析では、2群間に有意な差がなかった。なお、血圧値の推移は解析用データとカルテ調査による結果とで、おおむね一致していたが、解析用データとWeb収集データとで一部の血圧値に相違があった。

その他の論文にもデータの相違

SMART (滋賀医科大学) では、データと、実際の患者のデータとの数値の違いが、10.1%あった。VART (千葉大学) では、解析用データベースと、カルテとの間に、4.4% (1,512人中67ポイント) において違っていた。

Jikei Heart Study では、カルテにイベントと思われる記載があるにもかかわらず、最終統計用データにイベントが採用されていなかった例が7件あった。血圧値について、最終統計用データと大学保有データ (671名) を比較すると、収縮期血圧値の不一致が86件 (12.8%) あった。

製薬企業と大学研究室の癒着問題

①ノバルティスファーマ株式会社社員が臨床試験研究のデータを解析していた

東京地検特捜部は2014年6月11日、京都府立医大の論文データを不正に操作したとして、同社元社員の白橋伸雄容疑者 (63歳, 神戸市) を薬事法違反 (虚偽記述・広告) の疑いで逮捕した。また、元社員は大阪市立大学非常勤講師の身分を隠し、臨床研究の統計解析に関与し、データ捏造が疑われている。元社員は市立大の非常勤講師を兼務していたが、参加した5大学の臨床研究のすべてで、市立大の許可を得ていない。さらに、所属先として記された大阪市立大の研究グループは存在しない。

②各大学の措置

・京都府立医大では、府立医科大学学長の吉川敏一に訓告処分 (給料の自主返納: 10分の1を3ヶ月)、臨床現場の最高責任者の付属病院長兼副学長の福居顕二に文書注意処分 (給料の自主返納: 10分の1を1ヶ月)。不正論文により、松原弘明 (退職済) 元教授に退職手当額の全部返納の処分がなされた。

・東京慈恵会医科大学では、2013年9月 Jikei Heart Study の論文を撤回した。

・滋賀医科大学では、米国糖尿病学会誌から SMART の Diabetes Care 誌論文の撤回を通知し、柏木厚典病院長は辞職した。

・名古屋大学、千葉大学では、意図的な不正はなかったとの声明を出した。

③医師主導臨床試験と奨学寄附金

ディオバンの臨床研究は、ノバルティスファーマ株式会社から提供された奨学寄附金によって実施されていた。各主任研究者に巨額な奨学寄附金が渡りその金額は、京都府立医大が3億8,170万円、名古屋大学が2億5,200万円、千葉大学が2億4,600万円、東京慈恵医大が1億8,770万円、滋賀医大が6,550万円であり、5大学の合計額は11億円を超えた。

ノバルティスファーマ株式会社はディオバン (バルサルタン) の捏造された臨床研究結果を販売促進のために利用し、これまで1兆2,000億円超を売上げた。プロモーション資材として、Jikei Heart Study に関する論文が419種類、KYOTO HEART Study が285種類、SMART (滋賀医科大学) が126種類、VART (千葉大学) が118種類、NAGOYA HEART Study が109種類、説明用資料や広告などに使われていた。これらは、「不公正な取引方法」を禁じる独禁法19条の「欺まんの顧客誘引」に該当する可能性がある。

図7 捏造研究を基にしたノバルティスファーマ株式会社の販促資料や宣伝記事



利益相反 (Conflict of Interest : COI)

利益相反とは、外部との経済的な利益関係(金銭的利益相反; financial conflict of interest) や成功への願望(心情的利益相反; intellectual conflict of interest) により公的研究で必要とされる「公正」かつ「適正」な判断が損なわれる、または第三者から懸念が表明される事態である。疑われる事実が実際にあったかどうかにかかわらず、第三者が見て判断の公正さに疑いがもたれる状況(アビアランスという)自体が問題とされる。

防止のため、研究試験機関で取り決めを作成する。臨床研究を実施する研究者・厚生労働科学研究費補助金(厚労科研費)に申請を計画している研究者・その他、自己申告書の提出を求められた者が申請書を提出することになっている。

当初(2013年2月)、ノバルティスファーマ株式会社経営陣は定例記者会見で、論文撤回に至った Kyoto Heart Study に関して「医師主導の試験で、解析などに一切関わっておらず、コメントする立場にない」と、関与を否定していた。

また、Kyoto Heart Study の統計解析者として関与し、論文にも氏名が記載されていた Shirahashi Nobuo がノバルティスファーマ株式会社の社員であることやノバルティスファーマ株式会社と京都府立医科大学が利益相反関係にあることを公表していなかった。

また、Shirahashi Nobuo が慈恵会医科大学、滋賀医科大学、千葉大学、名古屋大学の論文にも、大阪市立大学大学院の統計解析者として記載されていたことや利益相反問題を公表していなかった。自社に有利なようにデータ操作をしたこの元社員は逮捕された。

ノバルティスファーマ株式会社では再発防止後にも、MR が臨床研究に関与していた。2014年1月24日、二之宮義泰社長は、CML 治療薬 SIGN 研究に関し、MR の関与についての社内ルールを2013年11月に変更した後も、東大医学部附属病院を中心にアンケートを運んだ可能性があるとして発表した。

ノバルティスファーマ株式会社は、医師による日本血液学会学術集会での発表スライド作成にも関与し、同集会で発表された臨床研究の中間解析結果を、販促活動に使用していた。

ブロプレス（カンデサルタン）（武田薬品工業）の臨床研究にも疑念が

ブロプレスをめぐっては、京都大学などのチームが 2001～06 年に実施した大規模臨床研究「CASE-J」の論文中のグラフと、武田薬品工業が宣伝広告に利用したグラフが異なっているなどの指摘が出ていた。

武田薬品工業は、2 度にわたる社内調査を実施し、事態の把握を進めてきた。企業側の窓口として市販後調査部の主席部員が配置され、実質上システム構築責任者と考えられる人物が、論文では京大 EBM 研究センター所属となっているのは、試験終了後、京大 EBM 研究センターに転籍したためである。論文に記載するのは、論文作成時の所属となるためであろう。

利益相反を開示するシステムは欠陥しており、ブロプレスとディオバンのケースは同じ構造である。企業はこれらを承知した上、利用したと考えられる。大規模臨床研究「CASE-J」は、高血圧患者約 4,700 人を対象に、武田薬品工業の「ブロプレス」と別の種類の高血圧症治療薬「アムロジピン」とを比較したものである。

「ブロプレス」は、1999 年 6 月に国内で発売を開始した。2012 年度の国内売上高は 1,340 億円で、同社の主力薬のひとつになっている。さらに、市販後の調査でも、重い副作用情報 2 件を認識しながら、国に報告していなかった。

長谷川閑史社長は、武田薬品工業が研究の統計解析には「一切関与していない」と述べた。また、奨学寄附金を出していたが「利益相反上の問題もない」とした。このほか、武田薬品工業は臨床データにはアクセスできないほか、社内調査でもアクセスの事実はなかったとして「データ改ざんや捏造の事実はない」と否定した。

一方で、学会情報をプロモーション活動に使うなど一部に「不適切なプロモーションがあった」とし、プロモーション全体の監査機能を強化する考えを示した。武田では、第 3 者機関を設置し「可及的速やかに調査を実施し、結果を報告したい」とした。

CASE-J 関連の奨学寄附金は京都大学 EBM センターに合計 25 億 5,000 万円、公益財団法人成人血管病研究振興財団に 6 億円、日本ワックスマン財団に 4 億円、京都大学寄付講座に 2 億円の合計 37 億 5,000 万円に上ることが判明した。

ただ、この点も含めて同社は、現時点では利益相反に相当するものはなく、研究論文も同社への相談はなく、独立して作成されたもの（京大 EBM センターが参加医師に貸与した PC のセッティングやコンサルティングを同社 MR が支援したとの指摘がある）であると強調している。

著者の経験から利益相反に関する戒め……誰にでも利益相反の恐れがある

・MR から、医薬品採用をしつこく迫られる。「何でもやりますから」、腹が立ったので「土下座したら、採用してもらえますか」と言われた。

・MR が手帳を忘れて行った。所有者を確かめるため、一応中味を点検すると病院の医師に関するメモがある！！意図的か？

・β-刺激剤（プロカテロール）の市販前治験では、勤務先の病院に喘息患者さんが多数受診されていたので医師と相談して受託した。もちろん、謝礼は受けなかった。

・工場見学として、学術情報委員として輸液関連の F 薬品岡山工場を見学したが、交通費な

ど無料で送迎があった。個人的に 5,000 円を返金した。

・ディオバン講演会（於京都ホテルオークラ）の司会進行を担当した。その時、降圧作用以外に心保護作用などのあるデータスライドがあり、司会者として「結構な新薬ですね」とプロモートしてしまった。データ改ざんがあったなどとは思ってしなかった。

引用文献

- 1) Julius S et al., *Lancet* 363, 2022-2031 (2004).
- 2) 由井芳樹, Concerns about the Jikei Heart Study. *Lancet* 379, Page e48 (2012).
- 3) 週刊日本医事新報 No. 4595 (2012年5月19日)
- 4) 由井芳樹, 日本の valsartan 臨床試験血圧値の統計学的懸念に関する反論へのコメント. 週刊日本医事新報 No. 4623 (2012年12月1日).

(はやかわ・こうじ みつばち薬局上賀茂店)