



## 「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2）

早川浩司

#### 利益相反（Conflict of Interest）の背景（その1）

##### バックグラウンドにわが国の貧弱な大学等研究予算の問題がある

2014年度（4月現在）の科学研究費についてみると、1課題当たりの平均配分額の新規採択分は222万6千円で、前年同期（229万6千円）より7万円減少した。また、新規採択分と継続分を合わせた平均配分額は222万5千円で、前年同期（228万1千円）より5万6千円減少した。新規採択分の配分額（直接経費）は約560億円で、前年同期（約566億円）に比べ約6億円減少し、新規採択分と継続分を合わせた配分額（直接経費）は約1,570億円で、前年同期（約1,550億円）より約20億円増加した。

人文科学系 4.6% 26億円

社会科学系 7.8% 44億円

数物科学系 3.5% 20億円

環境・自然災害・エネルギー科学系 4.0% 22億円

地球・宇宙科学系 3.6% 20億円

物質・材料科学系 12.2% 68億円

情報・電気電子工学系 6.5% 36億円

構造・機能工学系 6.5% 36億円

がん・エイズ等難治疾患関係 7.1% 39億円

成人病・感染症・その他疾患関係 17.7% 98億円

歯科疾患関係 3.3% 18億円

脳・神経科学系 4.1% 23億円

薬学系 2.1% 12億円

生物科学系 13.7% 76億円

その上、大学の自立性を高め、教育や研究を活発化するとの理由で、国立大学法人化（2004年3月）が成立し、毎年経費を削減することが決められた。国立大学法人運営費交付金が減額

されていることについて、実際に大学の研究・教育を担う教員はどのように感じているのか。筑波大学のアンケート調査の結果（図 8～10）とコメント（次項）を示す。

図 8 現在の学生数に対して教員数は十分と思いますか

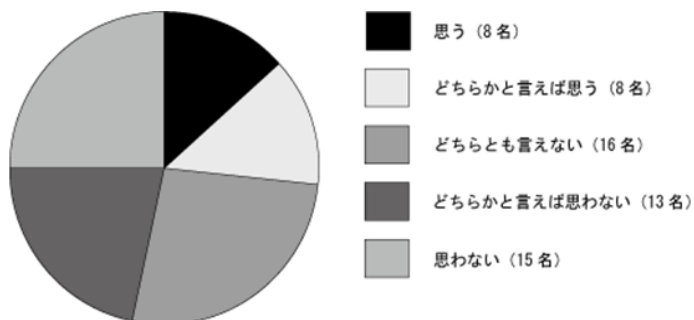


図 9 大学から配分されている研究費の額をどう感じますか？

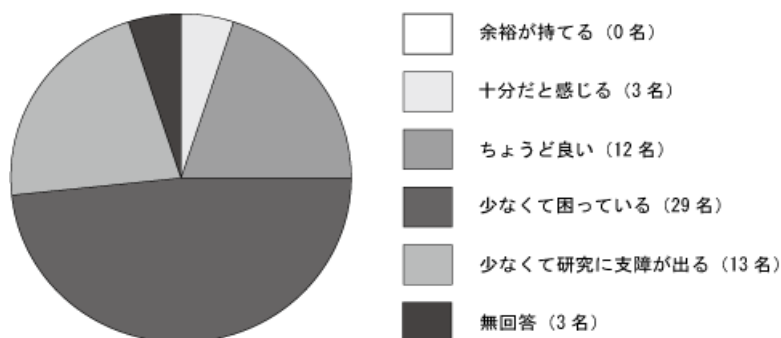
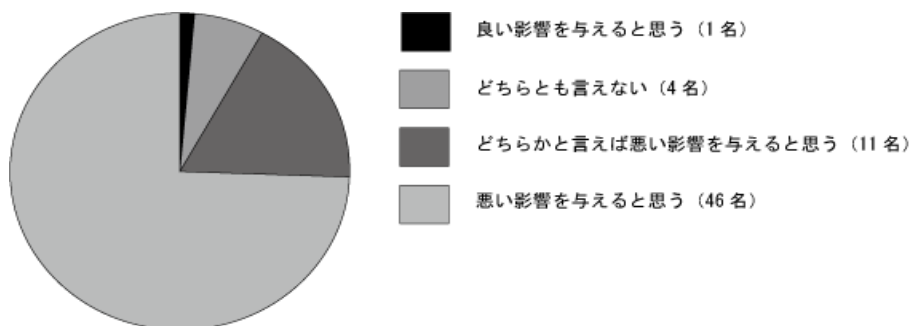


図 10 運営費交付金の減額が、日本の高等教育にどのような影響を及ぼすと思いますか？



「高等教育に関心を」現場の苦悩<sup>1)</sup>

・今回の予算削減は、今までの努力が無駄になってしまうくらいの衝撃を大学に与えるだろう。その影響は計り知れない。法人化以降、国からの予算は年々削減されてきたが、教職員の努力により大学の収入は維持されてきた。削減された予算の穴埋めとして、競争的資金（特別研究費など）を獲得してきているためだ。

・学生への影響は今のところ出ていないが、教職員は資金の確保に追われ、教育・研究に割く時間が減ってしまっているのが現状だ。教職員が少しでも、本来の仕事に時間を割けるように運営を見直している。時間に追われ余裕が失われると、心身ともに疲れてしまう。

・以前、国の予算削減が医療現場の崩壊を導いたという。今は、高等教育が同じ道をたどろうとしている。数年前の医療崩壊では予算の削減により医師の負担が増え、勤務医の減少につながった。医師たちに心の余裕がなくなり、十分な仕事ができなくなった。日本の高等教育も、教員の心に余裕がなくなれば危機的状況は免れない。

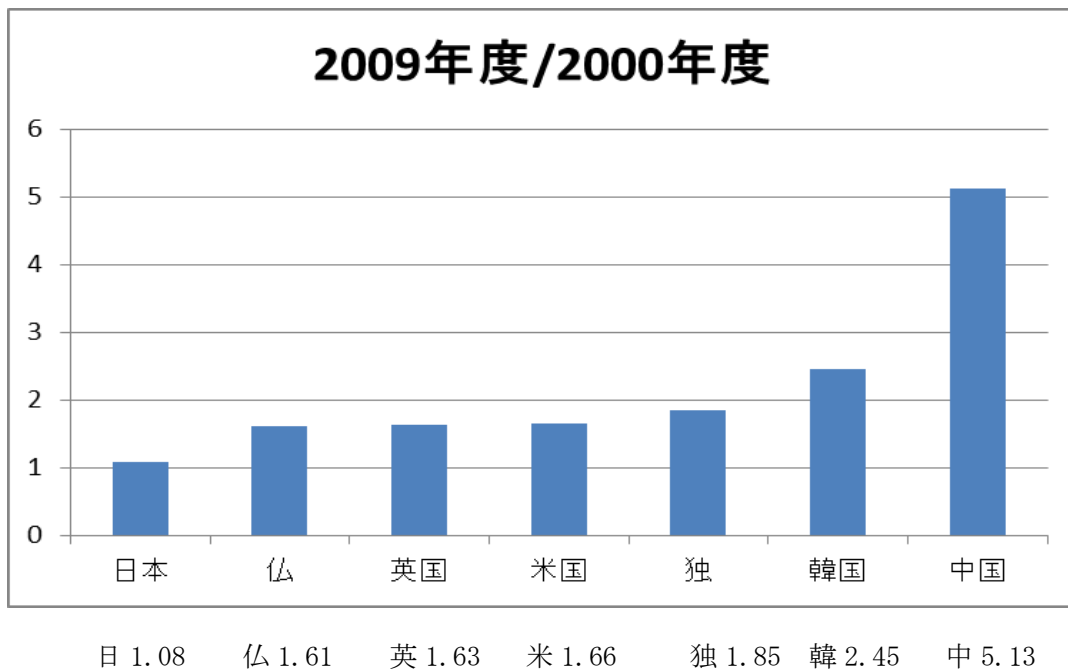
・国際的な経済競争の激化によって、先進国は財政が厳しくなっているという。しかしその中で高等教育の予算を減らしているのは日本だけだ。それだけ日本は大変だ。国全体の財政が厳しい状況であるが、教育への資金をほかの資金と競争をして獲得しなければならないことに違和感を覚える。国民の関心は雇用や貧困の問題に向きがちだが、教育は基本的な問題だという。このまま予算削減が行われると大学の運営が厳しくなり、学生への影響も出てくる。学生も、大学の予算が削減されることを知り、人ごとだと思わず、大学の存在意義を考えてほしい。予算削減が政治で行われているということは、これが国民の大学に対する評価や意見だと言える。筑波大学では、“IMAGINE THE FUTURE”を旗印に大学の魅力や意義を学内外に向けて発信するブランディング活動をしている。大学は、国民に対して大学がどのような価値があるか情報を発信し、大学の魅力を伝え、国民が大学を大事にすることが必須であることを訴えていく必要がある」。国や地域によって大学に対する認識は異なる。ヨーロッパの大学は長い歴史を持ち、「大学は社会の心」だと考えられている。例えばドイツの大学には、学生が時間にゆとりをもって自分探しができる制度がある。筑波大学には留学生が多いので、留学生に積極的にその国の大学のシステムを聞いて日本の高等教育について考えてほしい。

・教育は社会の基盤をなす重要な問題だ。大学のような教育を行う場の予算を削ることは、社会の根幹を揺るがすことにつながりかねないという。予算が削減される国立の機関や施設はたくさんあるが、これらと教育を競争させてもいいのだろうか。社会の理解と後押しさえあれば、大学の予算にも余裕ができる。医療の二の舞にならないように、教育の重要性についてみんなが考えていく必要があるのではないだろうか。ついに外部資金額は運営費交付金額を超え、1:0.54 (2007年) だったものが、1:1.01 (2014年) になった。

### 競争国から差をつけられる科学技術予算

政府系研究費には日米間で大きな差があり，日米の比率は1（2,146億）対3（6,360億）である。<sup>2)</sup>

図 11 2000 年度を基準とした 2009 年度予算の伸び率（倍）



### 世界の主要大学は国際競争力を伸ばしている

英国 TIMES 紙 (Times Higher Education, THE) による大学ランキング

- ・2009 年には RU11 (北海道大学, 東北大学, 東京大学, 早稲田大学, 慶應義塾大学, 名古屋大学, 京都大学, 大阪大学, 九州大学) で発足し, 2010 年 8 月に筑波大学, 東京工業大学が加入。すべて 200 位以内に入っていたが, 2010 年, 11 年はわずか 5 校に激減した。
- ・評価の観点・指標の変更 (論文引用の重視, 大学財政指標の導入等) による影響が大きいと考えられるものの, THE は, 米国や他のアジア諸国の躍進と高等教育への投資拡大を評価しつつ, 日本の弱さを指摘している。

### 利益相反 (Conflict of Interest) の背景 (その 2)

製薬企業医薬品産業は経営優良で企業利益率が高く, 大学などに多額の奨学寄附金を出すことができる。

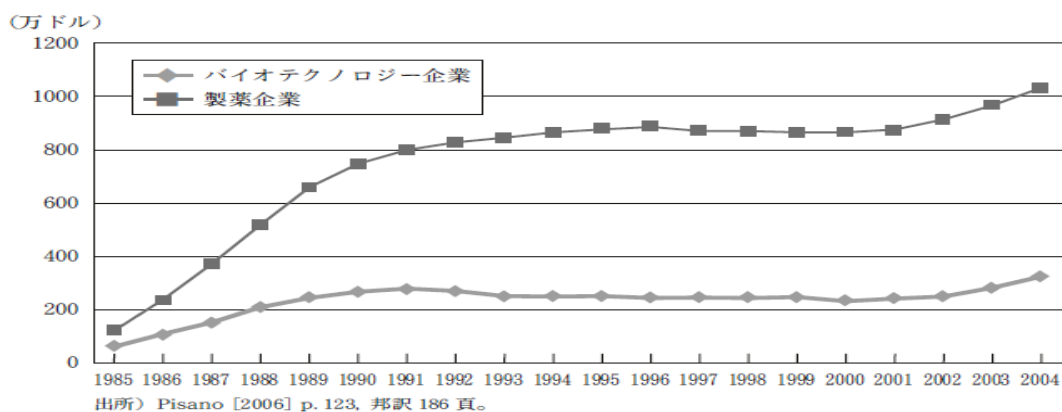
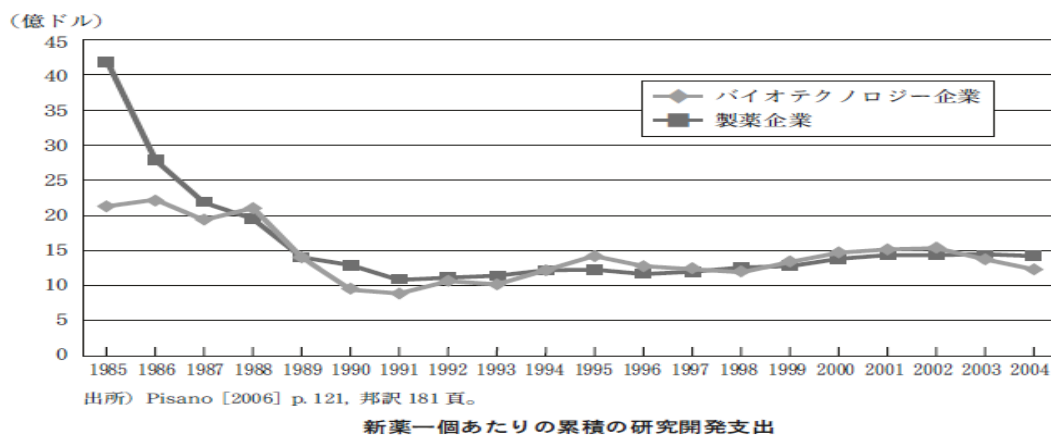
表 4 に事業ごとの売上高, 経常利益, 経常利益率を示した。

表4 売上高, 経常利益, 経常利益率

東証上場企業	2013.3月期			2014.3月期予想		
	(億円)	(億円)		(億円)	(億円)	
	売上高	経常利益	経常利益率	売上高	経常利益	経常利益率
医薬品	70,788	9,095	12.80%	76,110	9,807	12.90%
通信	198,112	25,265	12.80%	207,543	29,934	14.40%
鉄道・バス	123,371	11,832	9.60%	127,263	11,973	9.40%
不動産	54,583	4,766	8.70%	59,379	5,481	9.20%
サービス	137,534	10,170	7.40%	150,210	11,601	7.70%
食品	141,133	10,119	7.20%	147,571	11,306	7.70%
機械	213,202	14,189	6.70%	238,872	17,681	7.40%
精密機器	51,351	3,357	6.50%	55,392	4,355	7.90%
ガス	42,042	2,650	6.30%	46,134	2,810	6.10%
化学	254,144	14,319	5.60%	281,631	17,749	6.30%
自動車・部品	625,716	35,139	5.60%	690,638	46,369	6.70%
非鉄金属	124,579	6,035	4.80%	134,788	6,923	5.10%
陸運	55,422	2,278	4.10%	57,416	2,390	4.20%
造船	20,473	821	4.00%	22,052	820	3.70%
小売業	112,186	4,301	3.80%	120,407	4,721	3.90%
繊維	49,402	1,885	3.80%	53,882	2,443	4.50%
パルプ・紙	30,028	1,141	3.80%	31,647	1,202	3.80%
商社	651,431	23,766	3.60%	672,683	26,243	3.90%
建設	211,416	6,955	3.30%	220,717	7,613	3.40%
電気機器	668,470	17,677	2.60%	703,554	32,153	4.60%
石油	197,337	4,993	2.50%	212,505	4,822	2.30%
鉄鋼	118,719	1,795	1.50%	134,024	6,708	5.00%
海運	49,956	66	0.10%	54,597	1,321	2.40%
合計	4,201,395	212,614	5.10%	4,499,015	266,425	5.90%

図12に大手製薬企業とバイオテクノロジー企業の生産性と新薬の売上高を基準に見た場合の生産性を示した。

図12 大手製薬企業とバイオテクノロジー企業の生産性



### 外部資金の一般的な特徴

- ・局所的・研究者育成や大学経営の改善といった体制全体の強化には活用できない。
- ・短期・若手研究者は5年程度で職を失い、次の職を求めてさまよう。
- ・多規制・多くの場合、海外から優秀な研究リーダーを正規雇用することはできない。
- ・不安定・途中で資金が縮小・廃止されたり、性格が変更されることが多々ある。
- ・海外との比較で、薬価基準は国の医療制度や製薬企業対策と関連している。

### 改善をめざすいくつかの取り組み (その1)

薬害オンブズパースン会議はディオバン事件に関する次のような意見書を提出した。<sup>3)</sup>

2013年9月11日

薬害オンブズパーソン会議代表 鈴木利廣

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は、2013年11月1日、ディオバン事件に関し、ノバルティスファーマ株式会社を薬事法違反及び不正競争防止法違反をもって刑事告発する告発状を、東京地方検察庁に提出しました。

<告発状より抜粋>

被告発会社の下記告発事実記載の各所為は、  
薬事法第90条2号、第85条4号、第66条1項 誇大広告等の禁止違反  
不正競争防止法第22条1項、第21条2項5号 不正競争  
に該当すると思料されるので、厳正な捜査を遂げた上、被告発会社を処罰されるよう告発する（刑事訴訟法第239条1項）。

告発事実

被告発会社ノバルティスファーマ株式会社は、高血圧治療薬（降圧剤）であるディオバン（一般名バシサルタン）を製造販売する製薬企業であるが、被告発会社は、京都府立医科大学が実施したディオバンと他の既存降圧剤の効果を比較した臨床研究である KYOTO HEART Study の研究論文において、不正なデータ操作が行われ、ディオバンが既存降圧剤と比べて脳卒中や狭心症などの心血管イベントを抑制する効果があるとする同研究論文の結論は真正ではないにもかかわらず、

1 2011年1月発行の日経メディカルにおいて、

(1) 「試験の対象は、JIKEI HEART Study が心不全や冠動脈疾患などの心血管疾患を伴う高血圧、KYOTO HEART Study はハイリスク高血圧という違いがありましたが、一次エンドポイント（心血管事故及び心血管死の複合ポイント：脳卒中・TIA、心筋梗塞、心不全及び狭心症による入院など）の相対リスクは両試験とも有意に減少しました」（疎1, 151頁堀内）

(2) 「両試験とも脳卒中、狭心症がバシサルタン群で有意に減少しましたね。」（疎1, 151頁光山）

2 2011年6月発行の株式会社メディカルレビュー社が発行する「高血圧ナビゲータ 第3版」において、

(1) 「KYOTO HEART Study で、バシサルタンは日本人の心血管イベントを有意に減少させることが示されています。」（疎2, 299～300頁小室）

(2) 「(KYOTO HEART Study では)一次評価項目である脳・心・腎イベントはバシサルタン群で相対的に45%、有意 ( $P<0.0001$ ) に減少していました。内訳をみると、狭心症はJIKEI HEART Study 同様、やはりバシサルタン群で有意に減少しています（相対リスク減少率49%： $P=0.01058$ ）。脳卒中も、KYOTO HEART Study ではCTないしMRIで病巣の存在を確認しているのですが、JIKEI HEART Study 同様、バシサルタン群で有意に減少していました（相対リスク減少率：45%、 $P=0.01488$ ）。」（疎2, 300～301頁熊谷）等、KYOTO HEART Study の研究論文の結果を引用した医師による対談を利用して記事を提供し、もってディオバンの治療効果について虚偽又は誇大な記事を広告し、記述し、又は流布したものである。また、上記のように、KYOTO HEART Study の研究論文の結果を引用した医師による対談を利用して記事を提供し、商品の広告にその商品の品質、内容について誤認させるような虚偽の表示をしたものである。

告発の意義

ディオニンに関する臨床試験不正ならびにその結果を広告宣伝に使用した被告発会社の行為は、適正な臨床試験が行われるものとして同試験に参加した被験者の人権を侵害するとともに、他の既存降圧剤に勝る心血管イベント抑制効果があるとの宣伝を信じて本薬を使用したすべての医療者・患者の権利を侵害するものである。また我が国における臨床試験の信頼性を揺るがす重大事案である。

このため徹底した事実関係の検証と、これに基づく再発防止策の策定が急務とされ、臨床試験が実施された各大学には調査委員会が設置されて報告書が公表され、厚生労働省には「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検証委員会」が設置され、本年10月8日には中間とりまとめ（疎7）が公表された。

しかしながら、上記のいずれの調査も、法的強制力のない任意調査であるゆえに事実関係の解明もいぜん不十分なままである。

例えば、肝心の臨床試験データ操作をいつ誰がどのような意図で行ったのかという点について、被告発会社の社員である白橋の関与が強く疑われるものの、被告発会社は「同人が関与した証拠もなく、会社として社員にデータ操作を指示した形跡もない」と主張し、「大学側研究者にはデータ管理・統計解析業務の十分な知識経験がなかった」「最終解析データを作成するに至る段階で何らかの操作が行われたことが疑われ、白橋がデータ解析を行った証拠資料も存在する」とする大学側とは言い分が食い違ったままである。

また、そもそもこの臨床試験の計画に、被告発会社がどの程度組織的に関与していたのか、さらに当該臨床試験結果を広告宣伝に利用するにあたって、誰がその決定をし、その時点で、被告発会社が、その信頼性を含め当該臨床試験の内容をどの程度知っていたかなどの点については、まったく未解明である。このような状況では、同種事案の再発防止をはかることは到底不可能といわざるを得ない。

医薬品の販売においては、本件のように医師の対談記事や医学研究の紹介等の学術情報の提供を装った広告形態が広く利用されているところであるが、これを可能にしているのは産学の不健全な利益相反関係である。そうした関係を背景に行われた臨床試験の不正行為にかかわる違法な宣伝活動に関する本件告発は、単に医薬品の宣伝活動のあり方だけでなく、産学の関係や臨床試験のあり方についても問題を提起するものである。

被告発会社による関係論文のプロモーション資料としての使用は計495種類に及ぶ。本件告発を端緒と薬事法違反及び不正競争防止法違反に関する徹底した捜査を遂げてディオニン事件の真相が解明され、さらに責任を明確にすることを通じて、我が国の医薬品販売の適正化、ひいては国民が適正な医療を受ける権利の保障につながることを願って本告発に及ぶ次第である。

2014年1月9日、厚生労働省はノバルティスファーマを薬事法上の虚偽・誇大広告の禁止に違反する疑いがあるとして刑事告発した。<sup>4)</sup>

## 改善をめざすいくつかの取り組み（その2）

### 臨床研究に係る利益相反自己申告書の義務化

東京大学医学部では、ディオニン問題が浮上する前に、以下のように、自己申告書の義務化がされていました<sup>5)</sup>。

平成18年3月より臨床研究を行う際には利益相反に関する自己申告書の提出が義務化されました。新規に治験又は自主臨床試験を申請される場合および新たに試験に分担医師として加わる場合は、下記要領にて自己申告書を提出いただくようお願いいたします。



<提出対象者>責任医師, 分担医師および分担研究者

臨床研究に係る利益相反自己申告書 (ご注意願います) 東京大学 初版→2009. 2. 25

大学院医学系研究科・医学部及び医学部附属病院 利益相反アドバイザー機関長殿

該当する委員会

倫理委員会 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 臨床研究審査委員会

申請番号:

申請代表者:

共同研究者 (当研究科の者のみ):

研究課題:

この研究に係る経費について, 次のとおり申告致します。1又は2に○をつけ, 該当する項目を選んで下さい。1及び2の両方に該当する場合は, 両方に○をつけて, 該当する項目を記載してください。

1. この研究が一般的な学術研究又は自主臨床試験である場合

科学研究費補助金 (文部科学省, 日本学術振興会, 厚生労働省)

委任経理金

その他 (具体的に記載: \_\_\_\_\_)

2. この研究が, 治験或いは, 特定企業との共同研究又は委託された研究の場合 (民間等から受託研究契約又は共同研究契約を結ばないで経費の支払いを受けること, また現物の支給を受けることは出来ませんので注意して下さい。)

治験 (企業或いは医師主導) (東大側研究代表者名: \_\_\_\_\_ 相手先名称: \_\_\_\_\_)

受託研究費 (東大側研究代表者名: \_\_\_\_\_ 相手先名称: \_\_\_\_\_)

民間等との共同研究 (東大側研究代表者名: \_\_\_\_\_ 相手先名称: \_\_\_\_\_)

その他 (具体的に記載: \_\_\_\_\_)

(2に該当する場合, 以下にお答え下さい。) 2の企業等に関連した活動 (兼業規程による診療活動を含む) の有無, あるいは, 2の企業等からの奨学寄附金の授受の有無 有/無

(有の場合にのみ, 企業・団体ごとに記載して下さい。記載欄が不足する場合は適宜追加して下さい。⑤~⑧は, 100万円を超えるものについて記入して下さい。)

①企業・団体名 \_\_\_\_\_ ②①におけるご自分の役割 \_\_\_\_\_

③活動内容 \_\_\_\_\_ ④活動時間 \_\_\_\_\_ 時間/月

⑤報酬・給与 \_\_\_\_\_ 万円/年 ⑥ロイヤリティ \_\_\_\_\_ 万円/年

⑦原稿・講演料等 \_\_\_\_\_ 万円/年 ⑧奨学寄附金 \_\_\_\_\_ 万円/年

⑨公開・未公開の株式, 出資金, ストックオプション, 受益権等の保有の有無  
有/無 (有の場合, その種類と数量等を記載願います) 有の場合 \_\_\_\_\_

⑩その他産学官連携活動 (実施許諾, 権利譲渡, 技術研修, 委員等の委嘱等) に関わる  
活動を行っている場合は具体的に記載して下さい。

注1: 申告日より起算して, 1年間の活動・報酬について記載する。

注2: 2に該当する場合は, 当研究科内の共同研究者全員について申告すること。

申告日 平成 年 月 日

所属教室, 診療科等 職名・連絡先内線 申告者氏名 (自署に限る)

### 改善をめざすいくつかの取り組み (その3)

中外製薬は、「中外製薬と医療機関等の関係の透明性に関するガイドライン」に基づき、企業活動における医療機関等との透明性を確保することにより、高い倫理性と道徳性に基づく企業活動を実践していることを広く社会に示すことを目的に、情報を公開しています<sup>6)</sup>。当該決算年度 (2013年1月1日~12月31日) における国内の医療機関・医療関係者等に対して提供したすべての資金等を、「(1) 研究費開発費等」「(2) 学術研究助成費」「(3) 原稿執筆料等」「(4) 情報提供関連費」「(5) その他の費用」の5つに分類して公開しています。

#### (1) 研究費開発費等

以下の6項目に分類し、年間の総額を掲載しています。「1) 共同研究費」「2) 委託研究費」は、GCP, GVP, GPSPなどの公的規制対象外の基礎研究や臨床試験等の費用です。「3) 臨床試験費 (新薬開発の治験費)」「4) 製造販売後臨床試験費」「5) 副作用・感染症症例報告費」「6) 製造販売後調査費」は、GCP, GVP, GPSPなどの公的規制のもとで実施されている臨床試験、副作用・感染症症例報告、製造販売後調査の費用です。

- 1) 共同研究費 330,623,889 円
- 2) 委託研究費 29,539,729 円
- 3) 臨床試験費 5,325,843,810 円
- 4) 製造販売後臨床試験費 1,009,915,672 円
- 5) 副作用・感染症症例報告費 52,563,628 円
- 6) 製造販売後調査費 437,171,272 円

#### (2) 学術研究助成費

学術研究の振興や研究助成を目的とした寄附金等につき、以下の4項目に分類し、個別の支払先等を掲載しています。「1) 奨学寄附金」は、大学医学部や研究機関併設医療機関等への寄附金および研究公募による寄附金等です。「2) 一般寄附金」は、財団への寄附金等です。「3) 学会寄附金」は、学会等会合開催費および会合開催以外の学会活動等への寄附金です。「4) 学会共催費」は、学会との共催セミナー等にかかる費用です。

- 1) 奨学寄附金 2,141,765,100 円
- 2) 一般寄附金 1,242,759,700 円
- 3) 学会寄附金 127,206,300 円
- 4) 学会共催費 407,681,787 円

合計約 40 億円

#### (3) 原稿執筆料等

「1) 講師謝金」「2) 原稿執筆料・監修料」「3) その他業務委託費」の3項目に分類し、個別の支払先等を掲載しています。「3) その他業務委託費」は、コンサルティング料他、1) および2) に該当しない業務委託の対価です。各項目をチェックし「詳細情報を表示」ボタンをクリックすることにより個別の支払先が表示されます。

1) 講師謝金 756,914,162 円 2) 原稿執筆料・監修料 44,526,591 円 3) その他業務委託費 270,641,812 円

(4) 情報提供関連費

医療関係者等に対し自社医薬品をはじめ医学・薬学に関する科学的な情報提供を行うために必要な費用等を3項目に分類し、年間の総額を掲載しています。「1) 講演会等会合費」は、宿泊交通費、会場費、情報交換会費、役割者の慰労費等が該当し、総額と件数を併せて掲載しています。「2) 説明会費」は、MR等による自社医薬品の医局説明会時の茶菓・弁当代等が該当し、総額と件数を併せて掲載しています。「3) 医学・薬学関連文献等提供費」は、医学・薬学図書や販促サービス品等にかかる費用です。

なお(3)原稿執筆料等に掲載した費用は含まれません。

- 1) 講演会等会合費 8,351 件 3,782,005,275 円
- 2) 説明会費 45,801 件 1,009,106,855 円
- 3) 医学・薬学関連文献等提供費 - 334,857,715 円

## 引用文献

- 1) 日本学術会議提言(2013年12月20日)「臨床研究分科会臨床研究にかかる利益相反(COI)マネジメントの意義と透明性確保について」
- 2) 我が国のサステナブル(持続可能)な成長に貢献する RU11(提言), 学術研究懇談会, 平成24年5月.
- 3) 薬害オンブズパーソン会議告発状 <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=851>
- 4) 厚生労働省広報資料(2014年1月9日)「薬事法違反による告発について」
- 5) 東京大学; 臨床研究に係る利益相反自己申告書  
<http://www.cresc.h.u-tokyo.ac.jp/site/doctors/riekisouhan.html>
- 6) 「中外製薬と医療機関等の関係の透明性に関するガイドライン」に係る公開情報

(はやかわ・こうじ みつばち薬局上賀茂店)