

「バルサルタン事件」の倫理・規制・政策論的分析

— 被験者の保護と研究の公正性の確保に向けて —

栗原千絵子^{1)*1} 齊尾 武郎^{2)*2}

1) 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

2) フジ虎ノ門健康増進センター

The “Valsartan Scandal” — An ethical regulatory and policy analysis to ensure the protection of human subjects and the integrity of clinical research in Japan

Chieko Kurihara¹⁾ Takeo Saio²⁾

1) Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

2) Fuji Toranomom Health Promotion Center

Abstract

Background : In 2013, some reports on clinical trials in Japan involving the anti-hypertensive drug “valsartan” were retracted on suspicion that statistical analysis of clinical trial data had been manipulated, and that a drug company employee had participated in the data analysis but did not disclose in the trial reports his relationship with the drug company. This scandal sparked public debates on scientific misconducts and conflict of interests in reporting clinical trials to scientific journals as well as the exploitation of such reports in drug promotions.

Objective : To identify the most critical issues related to this scandal and to find a solution to address the problem and ensure protection of human subjects and integrity of clinical research in Japan.

Method : Conduct narrative review of publicly available literatures from the viewpoints of ethical and regulatory policy analysis.

Findings : In the case of the “Valsartan Scandal”, the authors identified the following issues as the most critical and may have contributed to the occurrence of the incident: (1) Lack of regulatory framework, such as GCP (good clinical practice), in investigator-initiated clinical trials of marketed drugs in Japan; (2) Lack of regulations concerning the promotion of unauthorized effect of approved drugs; (3) Organization of an advisory committee ahead of an investigation by judicial police; (4) Researchers in Japan have very little knowledge and/or training on the fundamental principles of ethics and science of clinical research.

In order to address these issues and avoid a recurrence of the same problem in the future, the authors believe that the following countermeasures are necessary: (1) to develop GCP framework for investigator-initiated clinical research with provisions on “safe-harbor” and “grace-period”; (2) to develop more explicit regulations for the promotion of unauthorized effect of authorized drugs in Japan.

Key words

valsartan (Diovan[®]), investigator-initiated clinical trial (IIT), drug promotions, scientific misconducts, conflict of interests (COI)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2014 ; 41 : 799-815.

*1 独立行政法人放射線医学総合研究所放射線防護研究センター (併任), 「臨床評価」編集スタッフ (Research Center for Radiation Protection, National Institute of Radiological Sciences ; Editorial Staff, Clinical Evaluation)

*2 K&S産業精神保健コンサルティング (K&S Consulting Office for Occupational Mental Health)

1. はじめに

マーシャ・エンジェル著「ビッグファーマ：製薬会社の真実」翻訳書¹⁾に、福島雅典氏は「トップジャーナル信仰は歪んだ宗教か?」と題する序文を寄せた。まさに同書に示された諸問題が日本で明らかとなる事件が、社会問題化している。ノバルティスファーマ株式会社(以下「ノ社」)の販売する降圧薬バルサルタン(ディオバン[®])に関して、5大学の研究グループ(東京慈恵会医科大学^{2~5)}、千葉大学^{6~8)}、滋賀医科大学^{9~11)}、京都府立医科大学^{12~19)}及び名古屋大学^{20~22)}の5大学)が主導した、前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化法(PROBE法)による市販後・医師主導・多施設共同・大規模臨床試験の報告論文で、重大な科学的不正が疑われているのである。

東京慈恵会医科大学³⁾、京都府立医科大学¹³⁾、千葉大学⁷⁾の3大学による論文で、開始時と達成時の血圧値の平均値・分散が奇妙に一致しているとの由井芳樹氏の指摘²³⁾が2012年4月*Lancet*に掲載され、その後京都府立医科大学の主導した6論文^{13~18)}が撤回(後に東京慈恵会医科大学の主論文³⁾も撤回)された。2013年2月には、京都府立医科大学の松原弘明氏(当時教授)が辞職、同月にノ社社員(当時)が社員の身分を開示せず大阪市立大学の肩書で試験に関与したこと、続いて同社から研究グループの所属大学への多額の奨学寄附金があったことや研究グループの医師らが関与したプロモーション活動の実態が発覚し、専門家や専門誌・医薬業界紙のみならず一般全国紙(一面報道を含む)・一般誌やテレビ報道でも大きな話題となった。バルサルタンは、類薬に比べ薬価が高額であり、保険医療財政への影響も問題視されている。

2013年8月には、厚生労働大臣が「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」)を設置し²⁴⁾、同11月には、市民団体・薬害オンブズパーソン会議がノ社を薬事法

違反及び不正競争防止法違反で刑事告発するに至った(後に厚生労働省も刑事告発に至る)。検討委員会の「中間とりまとめ」は2013年10月8日付でまとめられ²⁵⁾、その後も検討が続いている。

本稿では、この社会問題化した「バルサルタン事件」を、2013年末までの公表情報に基づき(一部、2014年初めの情報を補足)、倫理・規制・政策論的な観点から分析し、解決策を探る。

2. 「バルサルタン事件」問題の核心

ディオバン[®]錠は、効能・効果を「高血圧症」としてその降圧効果を当局に認められ、1日1回40~80mg経口投与、160mgまで増量可として2000年9月に日本で承認取得(申請時日本チバガイギー社)、同年11月薬価収載・販売開始された。問題となった一連の大規模臨床試験は、計画上、承認された効能・効果(適応症)および用量・用法の範囲内で処方し、承認審査において他剤との比較により認められてはいないイベント抑制効果をランダム化比較試験で検証する目的で行われた。代替エンドポイントの評価が確立した治療法の、真のエンドポイントの評価という臨床医学的な設問が医学研究者の関心事であり、それが治療薬製造販売業者の関心と合致することは自明である。このためノ社は社員に指示して業務として臨床研究支援を行わせ²⁶⁾、その結果が同社により大々的に宣伝されたところに問題の核心がある。

さらに、厚生労働大臣が設置した検討委員会の担当が、承認医薬品の有効性・安全性に関する表示や広告を管轄する医薬食品局審査管理課や監視指導麻薬対策課ではなく、臨床研究を管轄する医政局研究開発振興課であり、実地調査や資料に基づく真相究明よりも、調査権限や捜査技能を有さない有識者による「ヒアリング」という形式を中心としたため、関係者に不正確な情報に基づく正当性主張の機会を与えてしまった。検討委員会は、研究実施計画書、説明同意文書といった基本文書を、その有無を含めて確認しておらず、公表され一部撤回された論文と、添付文書や承認時の

審査報告書との照合も行っていない。かつて英国で発生した第 I 相臨床試験事故の TGN1412 事件に対する英国当局の対応^{27~29)}とは格段の開きがある³⁰⁾。それでも、検討委員会のとりまとめに基づき、医薬品規制当局は薬事法に基づく調査を開始した（その後厚生労働省による刑事告発にも至った）。しかしながら、個々の実施施設での倫理審査委員会での計画の妥当性評価、個々の被験者への説明と同意プロセス（実臨床に近い試験だということで十分なインフォームド・コンセントがなかった可能性がある）、適格基準の遵守、副作用への対応や基準に外れた患者を除外し最善の対応を行ったのか、といった被験者保護の点からの最重要の問題は検討されていない。

3. 審査報告書との対比

バルサルタン承認時の審査報告書³¹⁾では、他の降圧薬と比較して、降圧効果は同等であることが示されたが生命予後の改善等の真のエンドポイントについては今後の大規模臨床試験の結果が目される旨が記されている。5つの臨床試験はいずれもこの課題に回答しようとするものである。

審査報告書において、降圧による標的臓器障害や心疾患系疾患の予防、生活の質については生命予後の改善は医学的常識とされ、承認申請用の臨床試験では既承認の ACE 阻害薬との比較で同等の降圧効果が認められたものの（ただし旧 GCP 下で実施された臨床試験の信頼性に疑義が示されている³²⁾）、「生命予後や脳血管障害等の発生率についての評価はなされていない」「他の A II 受容体拮抗薬との臨床的な相違についても、試験実施時期の関係から直接比較が行われていない」との審査側の見解が示されている。審査側が「降圧率、T/P 比等はあくまでサロゲートエンドポイントであるため、本薬の今後の開発計画において、真のエンドポイントである生命予後等をどのように評価する予定かについて説明を求めた」ところ申請者は VALUE, Val-HeFT, VALIANT, ABCD-2V など海外で実施中の大規模臨床試験による結果が待

たれることを回答した。また、審査側が ELITE-I では ARB (Angiotensin II receptor blocker : A II 受容体拮抗薬) が ACE に優るとされたが更に大規模な ELITE-II で検証できなかったことへの申請者見解を求めたところ、「有効性・安全性で ACE 阻害薬を上回ることを示唆する申請資料中の表現についてはこれを改めるとの回答がなされた。」とある。また、「A II 受容体拮抗薬は、白人で頻度が高い高レニン性高血圧患者と比べ、低レニン性患者では有効性が低いといわれている」ことや、降圧のサロゲートエンドポイントとしての妥当性についての世界的な論争についての記載もある。安全性については、「血管浮腫という重大な副作用を無視して咳の発現頻度のみで本薬の安全性が ACE 阻害薬より優れると主張することはないと確認した上で、申請資料の記載を改めるとの回答がなされた。」とある。

再審査期間は6年とされ、2007年末まで収集された市販後調査データ (Table 1) に基づき2010年8月に再審査報告書が発表されている³³⁾。この再審査期間中に、「医師主導」の大規模臨床試験を主導する大学への奨学寄附金の贈与、企業職員の共同研究としての参加に等しい労務提供、その結果を活用した大々的なプロモーション活動が行われていたことになる。

市販後調査のうち「長期イベント調査」は、3年間で29,000例を追跡するもので、大学の試験結果と、研究デザイン・対象者集団の違いはあるものの、比較してみると (Table 2)、5大学の試験では1施設あたりの症例数が多く、脱落率、副作用発生率が低い。滋賀、名古屋では、併存症のある患者を対象とし、特に、再審査資料に示された腎疾患患者の副作用発現率 (13.7%, 85/621例) からすると滋賀の副作用発現率はあまりにも低い。これら臨床試験において、副作用を積極的に収集したのか、疑問が残る。

京都府立医科大学の調査¹⁹⁾ではイベントのデータにおいてバルサルタン群に有意な偏りを導くカルテとの不一致が見出されたが、東京慈恵会医科大学の調査⁵⁾ではイベントに関する同様の偏りは

Table 1 Outlines of post-marketing surveys of valsartan

<p>●使用成績調査</p> <p>・目的：ディオバン錠20 mg, 同錠40 mg 及び同錠80 mg (以下, 「本剤」) の使用実態下における, 未知の副作用 (特に重要な副作用について), 副作用の発現状況 (発現頻度, 種類, 程度等), 安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因, 並びに重点調査事項を把握.</p> <p>・調査予定症例数: 5,000例.</p> <p>・実施期間: 平成12年12月~平成15年11月, 方法: 中央登録方式.</p> <p>・8,174例 (国内1,246施設) を収集.</p>
<p>●特定使用成績調査</p> <p>①長期使用に関する調査 (実施期間: 平成13年12月~平成16年11月, 調査予定症例数: 300例, 方法: 中央登録方式, 以下同順). 686例 (国内216施設) を収集.</p> <p>②長期イベント調査 (平成14年10月~平成19年9月, 20,000例, 中央登録方式). 29,059例 (国内2,825施設) を収集. 目的: 3年間の長期降圧治療における有害事象発現状況及び脳・心血管系イベントの発現状況を把握する.</p> <p>③グローバルコンプライアンス調査 (平成18年4月~平成19年12月, 世界45,000例, 国内6,000例, 中央登録方式). 11,102例 (国内1,763施設) を収集.</p>
<p>●製造販売後臨床試験は実施されなかった.</p>

文献33の再審査報告書中冒頭「1. 製造販売後調査全般について」よりまとめ

Table 2 Comparison of outcomes between post-marketing surveys and the five PROBE-design clinical trials of valsartan *1

	市販後 (長期イベント調査) ³³⁾	Jikei Heart Study ²⁻⁵⁾	VART Study ⁶⁻⁸⁾	SMART Study ⁹⁻¹¹⁾	Kyoto Heart Study ¹²⁻¹⁹⁾	Nagoya Heart Study ²⁰⁻²²⁾
中心施設 / 施設数	国内2,825施設	東京慈恵会医科大学 / 21施設	千葉大学 / 96 (論文では92) 施設	滋賀医科大学 / 7施設	京都府立医科大学 / 31施設	名古屋大学 / 46施設
目的	Vの3年間の長期降圧治療における有害事象発現状況及び脳・心血管系イベントの発現状況を把握.	冠動脈疾患又は心不全併発の高血圧患者に対しV群と非ARB群で脳・心血管イベント発生率を比較.	V群とA群とで心血管イベントの発生率を比較.	2型糖尿病で微小アルブミン尿症を合併している高血圧患者に対し, V群とA群とで, 追跡期間中の腎機能の変化を比較.	血圧コントロール不良の高血圧患者に対しV上乗せ群と非ARB群で脳・心血管イベント発生率を比較.	2型糖尿病または耐糖能異常 (IGT) に高血圧を合併する患者で, V群とA群とで, 追跡期間中の腎機能の変化, 心血管イベント発生率を比較.
研究デザイン	観察研究	PROBE法 (+最小化法)	PROBE法 (+最小化法)	PROBE法	PROBE法 (+最小化法)	PROBE法 (+最小化法)
報告*2	再審査報告書 (10.8) ³³⁾	デザイン1 (04.7) ²⁾ , 主1 (07.4) ³⁾ [13.7撤回], サブ1 (10.6) ⁴⁾	デザイン1 (08.1) ⁶⁾ , 主1 (10.10) ⁷⁾ [13.5に1名の謝辞記載所属訂正]	主1 (07.3) ⁹⁾ [13.12に2名の研究者所属訂正], サブ1 (08.6) ¹⁰⁾	デザイン1 (08.9) ¹²⁾ , 主1 (09.10) ¹³⁾ [13.4撤回], サブ5 (11.3) ¹⁴⁾ , 12.2 ¹⁵⁾ , 12.2 ¹⁶⁾ , 12.7 ¹⁷⁾ , 12.9 ¹⁸⁾ [12.12, 時期未確認, 13.1, 13.1, 12.12にそれぞれ撤回]	デザイン1 (10.7) ²⁰⁾ , 主1 (12.3) ²¹⁾
論文の結果	安全性, 有効性に関するデータ (発症率, 種類等) が得られた (報告書の結果).	V群は非ARB群と比較し降圧効果は同じでイベント率を抑制.	主要評価項目の心血管イベント (脳卒中, 心筋梗塞, 狭心症, 死亡等の複合エンドポイント) 発症および, 心血管イベント個別事象で有意差なし. 副次評価項目の高血圧症による心臓肥大等の指標 (左室心筋重量係数), 腎臓の機能の指標 (尿中アルブミン/クレアチニン比) が, V群で低下.	V群では, A群よりも, 腎臓の機能の指標である尿中アルブミン/クレアチニン比が低下.	V群は非ARB群と比較し降圧効果は同じでイベント率を抑制.	血圧, 糖尿病コントロール, 主要心血管疾患の発症抑制などに関連し2群間に有意差みられず, 心不全による入院のみV群がA群より有意に減少. 補足情報に示される副作用はV群が有意に少ない.
原資料と解析データの一致性の調査結果	適合性調査についての記載なし.	イベント発生につきVに有利に傾く大学保有データと最終統計用データの不一致なし, 血圧値に多数の不一致, これにより論文中に多数の誤記.	カルテと論文データの不一致あるもVに有利な偏りはみられず, 今後調査継続.	カルテと論文データの不一致, Vに有利な偏りあり.	イベント発生につきVに有利に傾くカルテと解析データの不一致あり.	恣意的な操作を疑わせる不一致は認められず.

	市販後(長期イベント調査) ³³⁾	Jikei Heart Study ²⁻⁵⁾	VART Study ⁵⁻⁸⁾	SMART Study ⁹⁻¹¹⁾	Kyoto Heart Study ¹²⁻¹⁹⁾	Nagoya Heart Study ²⁰⁻²²⁾
論文撤回	非該当	主論文 ³⁾ 撤回	撤回要否は今後の調査次第	大学側は撤回すべきとするも研究グループは必要性認めず。後に研究責任者が撤回、再解析投稿の意向	7報中デザイン論文除く6報 ¹³⁻¹⁸⁾ 撤回	大学は撤回・訂正等の必要なしとの判断
解析対象症例数	安全性: 28,420 有効性: 25,510	3,081	1,021	153 (解析対象は追跡できなかった3例を除く150)	3,031	1,150
追跡期間／実施期間	3年	3.1年(中央値) ／02.1-04.12	3.4年(平均値) ／02.7-09.3	24週間 ／03.12-06.3	3.27年(中央値) ／04.1-07.6(最終患者データ集計09.1)	3.2年(中央値) ／04.10-10.7
中止脱落	11,988 (42.1%)	29 (0.94%)	42 (4.1%)	3 (1.96%)	34 (1.12%)	33 (2.87%)
有効性 降圧目標達成割合	良好: 52.2%; 良好orほぼ良好: 84.7%	目標 (130/80) 達成: V: 75%; C: 70%	目標 (140/90) 達成: V: 51%; A: 55%	目標 (130/80) 達成: V: 50.7%; A: 48.1%		
有効性 ベースラインと終了時 血圧	<u>Baseline</u> 161.0 ± 0.12/90.2 ± 0.08 <u>36 month</u> 135.9 ± 0.13/77.1 ± 0.10	<u>Baseline</u> V: 139.2/81.4 ± 11/11 C: 138.8/81.4 ± 11/11 <u>End (3 years)</u> V: 132.0/76.7 ± 14/8 C: 132.0/76.6 ± 14/9	<u>Baseline</u> V: 158/93 ± 19/13 A: 158/94 ± 18/13 <u>3 years</u> V: 135/80 ± 13/10 A: 135/80 ± 14/10	<u>Baseline</u> VM: 151/83 ± 12/7 AM: 145/80 ± 11/9 VE: 145/82 ± 14/11 AE: 152/81 ± 11/11 <u>24 weeks</u> VM: 131/74 ± 11/6 AM: 132/77.1 ± 1/10 VE: 132/75 ± 13/8 AE: 132/74 ± 11/9	<u>Baseline</u> V: 157 ± 14/88 ± 11 C: 157 ± 14/88 ± 11 <u>48 months</u> V: 133 ± 14/76 ± 11 C: 133 ± 14/76 ± 10	<u>Baseline</u> V: 145 ± 18/82 ± 13 A: 144 ± 19/81 ± 13 <u>54 months</u> V: 131/73 A: 132/74
副作用／ 有害事象 発現率 ^{*3)}	6.8% (1,925/28,420例, 2,497件) 内容: 神経系障害, 臨床検査値異常, 胃腸障害, 心臓障害, 代謝・栄養障害, 血管障害, 咳嗽	V: 2.7% (42/1,541) C: 2.3% (36/1,540) 内容: cancer metastasis, dizziness, headache, rashes, zoster, stomach discomfort, palpitations, liver function, fracture, infraconjunctival haemorrhage, haemoptysis, dry cough, elevated serum potassium	V: 4.9% (25/510) A: 1.4% (7/511) 内容: dizziness, headache, drowsiness, hot flash, palpitations, hypotemperature, swat, edema, hypotension, abdominal fullness, gastrointestinal bleeding, heart burn, malaise, rash, alopecia	V: 0% A: cerebral hemorrhage 1, leg edema 1	V: 6.3or3.2% (97/1,517or3031) C: 7.5or3.8% (114/1,514or3031) 内容: cancer or metastasis, stomach discomfort, dizziness, haemoptysis, rashes, headache, gastrointestinal bleeding, liver dysfunction, dry cough, elevated serum potassium, cellulitis, palpitations, fracture, others	V: 18.4% (106/575) A: 19.5% (112/575) 内容: solid cancer, dizziness, liver dysfunction, aortic aneurysm, headache, rashes/zoster, benign tumor, fracture, face flush, fatigue, hyperkalemia, atrioventricular block, gastric ulcer, pruritis, dry cough, angioedema, gingival hypertrophy
脳血管系及び心血管系イベントの発現(5大学については主要評価項目)	V: 7.2% (1,160/16,151) 脳血管系イベント 566 (脳梗塞372, 一過性脳虚血発作98, 脳出血81, くも膜下出血22), 心血管系イベント 594 (狭心症251, 心不全222, 心筋梗塞123, 無症候性心筋虚血23)	V: 6.0% (92/1,541) C: 9.7% (149/1,540) 脳卒中もしくは一過性脳虚血性発作による入院, 心筋梗塞, うっ血性心不全による入院, 狭心症による入院, 解離性大動脈瘤, 血清クレアチニン値の倍増, 透析導入, の複合エンドポイント	V: 4.1% (21/510/期間中) A: 4.1% (21/511/期間中) 全死亡, 突然死, 脳血管イベント (脳卒中, 一過性脳虚血発作), 心イベント (急性心筋梗塞, 狭心症, 心不全の悪化), 血管イベント (解離性大動脈瘤, 抹消動脈の動脈硬化性閉塞症), 腎イベント (血清クレアチニン値の倍増, 末期腎疾患)の複合イベント	—	V: 5.5% (83/1,517) C: 10.2% (155/1,514) 脳卒中, 一過性脳虚血発作, 心筋梗塞, 心不全, 狭心症, 大動脈解離, 下肢動脈閉塞, 緊急血栓, 透析導入, 血清クレアチニン値の倍増の複合エンドポイント	V: 9.4% (54/575) A: 9.7% (56/575) 急性心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈血行再建術, 心不全による入院, 心臓突然死の複合エンドポイント

略語 V: バルサルタン, A: アムロジピン(カルシウム拮抗薬), C: 対照群(ここではnon-ARB), M: 単剤療法(monotherapy), E: ACE阻害薬, デザイン: デザイン論文, 主: 主論文, サブ: サブ解析論文

*1 文献25および表中引用の文献をもとに2013年末の時点の情報で作成、一部に2014年初めの情報を補った。5大学の試験におけるすべてのデータは、実際のデータに基づく再解析結果ではなく、論文中のデータ(調査報告書中に記された論文データからの引用を含む)。なお、6つの報告において、集計方法が異なるため、できるだけ比較対照できるように調整はしたが、有効性・安全性等の医学的な比較を行えるものではない。

*2 5大学の論文に関する「主」「サブ」などの後の数字は論文本数。各大学の調査報告書と主論文の引用文献から拾っており、これ以外の関連論文は検索していない。()【 】内の数値は、公表の年・月(例: 2007年4月ならば07.4)で、情報を拾える限り、電子版公開も含め最も早い年・月を記した。なおSMART studyでは、サブ解析論文で主論文と同様の項目につき詳細を報告している。

*3 再審査報告書では副作用。5大学論文では有害事象で、cancerが最上位の論文も多く、これを除くと発生率はさらに低くなる。このうちKyoto Heart Studyについては、論文中、各有害事象の割合は各群の症例数で割っているが、各群の全有害事象の合計は両群の症例数合計で割っているため、各群の全有害事象の合計を、各群の症例数で割った割合or各群の症例数で割った割合として示した。有害事象についての説明が論文中になく、意図が不明である。

見出されず、論文に掲載された多数の血圧値が誤りであることを理由に主論文を撤回した³⁾。6か月と12か月の収縮期血圧について両群間の差が縮小する方向で操作された可能性を認めるものの、他の多くの大学保有データと最終統計用データの不一致については意図が不明、特に、登録時の血圧値は86件(12.8%)の不一致があり、収縮期血圧において130 mmHgに近づくよう10の位で増減され平均値に差はなく標準偏差のみ小さくなっておりこの意味は不明である、としている。グラフを操作して個々の解析データが動いた可能性さえ排除できないのが非GCP研究であるが、登録時データの不一致については、適格基準に合わない患者が組み入れられた可能性も疑われ、被験者保護の点で重大な問題である。また、これら試験の脱落率が介入試験として異常に低いことも、被験者保護と研究の公正性の点からの疑念を喚起するが、データ操作の問題に関心が集中し、被験者保護の観点からの調査・検討は行われていない。

4. ノバルティス社企業戦略の問題点

以上のように、当局はバルサルタンの承認後の市販後調査を行うよう指導したが、真のエンドポイント検証のための製造販売後臨床試験は指示されず、GCP外の医師主導臨床研究が実施されたため、データ操作のみならず、適格基準遵守や副作用の評価にも重大な問題があった可能性がある。

一方、検討委員会提出のノ社資料³⁴⁾では、Val-HeFT(心不全, *NEJM*, 2001), VALIANT(心筋梗塞後の治療, *NEJM*, 2003)など心血管系イベントを指標とした研究は海外ではGCP下で先行実施され、心筋梗塞後の治療は85か国、心不全の治療薬としては89か国で追加効能を取得したとある。同資料の中には、治験またはGCP準拠の受委託研究では研究によって異なるが1症例あたり20～200万円程度とあり、治験実施コスト高を理由に、本来行うべきGCP試験を行おうとせず、コストの安い医師主導臨床研究を行わせたこ

との言い訳のようにみえる資料である。

報道によればノ社の年間売上高(薬価ベース)は2012年で1,083億円、ディオバンは2位の商品で、2013年7～9月には15.7%売上減で本事件の影響が推察されている³⁵⁾。2012年売上高を単純に10倍すれば、10年間で1兆83億円の売上、5大学に対する奨学寄附金の2002～12年の合計額は11億3,200万円で2012年売上の0.1%である。GCP準拠で1症例20～200万円といううち、実臨床に近い研究デザインで1症例20万円の最低ラインで実施すれば3,000症例で6億円、これを2本実施する費用が5大学への奨学寄附金に匹敵し、15.7%の売上減のリスクを回避できる計算になる。すなわち企業戦略として、医師主導臨床研究に対する奨学寄附金による支援を委受託契約に切り替えてGCP水準の試験を実施し、プロモーションに活用する戦略のほうが、はるかに合理性がある。(発覚しなければよい、発覚しても大した損害ではない、という発想があればなお重大問題である。)

5. 規制枠組みの問題

次に、GCP外で行う臨床研究がいかにか不安定な不正を誘発しやすい状況に置かれているかを、GCP規制と保険診療、広告規制、公正取引との関係で検討する。

5.1 GCP規制と保険診療

中間とりまとめでは、臨床研究の法制化の適否につき2014年秋を目途に検討するとされ、各方面で、臨床試験全般にGCP規制を適用することの賛否が議論されている。GCPの本質は、GCP省令³⁶⁾およびガイダンス³⁷⁾に加え、企業主導治験の検証的臨床試験に伴う書類業務全般を指すのではない。“good clinical practice”という言葉の示すとおり³⁸⁾、患者を丁寧に観察しつつ最適の臨床実践の中で研究データを取得するという、臨床医学的な適切性を軸とした、被験者保護と信頼性保証の枠組みである。この目的のために、計画の

審査や、被験者のインフォームド・コンセント、適格基準遵守や有害事象への対応、情報の信頼性確保のための規定が示される。この基本骨格を十分に理解すれば、探索段階で少数例の試験、既承認薬の新規効能についてのproof of conceptを得るための試験、大規模であっても実臨床に近いデザインである場合、など、リスク水準の低い試験に適用可能なGCP体制を構築しうはずである³⁹⁾。

保険診療との関係では、GCP外のランダム化比較試験は、「保険医療機関及び保険医療費担当規則」(療担規則)により本来は保険診療できないはずである。ところが、いわゆる「55年通知」に示されるような条件に適合すれば同規則に抵触しないとの当局の見解が国会議員の質問への回答として示され⁴⁰⁾、なし崩し的に保険診療下での臨床試験が許容されてきた。この問題を打開するため現在では健康保険法に基づく評価療養中の「先進医療B」という枠組みが新たに設けられ、その結果を新規効能追加などの申請データとして活用しう方向が示された。しかしながら、評価療養では研究用の承認医薬品への保険適用可否が不確定であり、「混合診療」のグレーゾーンで先進医療にも申請せずに臨床研究として実施せざるを得ない状況になっている。

5.2 虚偽又は誇大な広告

検討委員会の中間とりまとめでは、薬事法上の「誇大広告」のおそれがあることから「立入検査等の権限を有する者による詳細な実態解明」を進めるべきとされた。薬事法第66条は、「何人も、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の名称、製造方法、効能、効果又は性能に関して、明示的であると暗示的であるとを問わず、虚偽又は誇大な記事を広告し、記述し、又は流布してはならない。」「医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の効能、効果又は性能について、医師その他の者がこれを保証したものと誤解されるおそれがある記事を広告し、記述し、又は流布することは、前項に該当するものとする。」(下線筆者、以下同。)としているので、ノ社のみならず、誇大な広告記

事を記述し、流布した医師や医学メディアも調査の対象とされなければならない。

5.3 承認外の効果の広告

薬事法第68条では、認証を受けていない「製造方法、効能、効果又は性能に関する広告」を禁じている。同条を解説した「医薬品等適正広告基準について」⁴¹⁾では、「承認を要する医薬品等の効能効果又は性能(以下「効能効果等」という。)についての表現は、承認を受けた効能効果等の範囲をこえないものとする。」とある。制度上「効能効果」として記載されるのは適応症であり、バルサルタンの場合は「高血圧症」であるが、その設定根拠として承認申請資料に記載される効果にはイベント抑制は含まれない。

京都府立医科大学の論文が撤回され、ノ社元社員の関与が報道された直後の2013年6月3日にノ社社長名で「お得意先様 各位」として臨床医らに配布された文書⁴²⁾では、ディオバン錠の添付文書上の情報、有効性・安全性の評価に問題はなく、プロモーション資材の有効性と安全性の情報も薬事承認の範囲内であることを厳正に審査したと記載され、利益相反の問題についてのみ詫びている。この論理は京都府立医科大学の大学調査結果¹⁹⁾発表後の7月29日付の同社調査報告書⁴³⁾でも一貫している⁴⁴⁾。ところが検討委員会資料ではプロモーション資材には添付文書の範囲の情報ではなく5つの臨床研究結果を用いたことが示されている。適応外使用の情報提供はプロモーションにつながるため禁止と解されている⁴⁵⁾が、代替エンドポイントの評価に基づき承認された適応症を対象に、当局に認められていない真のエンドポイントに関する他剤に優る効果について広告することが薬事法第68条および医薬品等適正広告基準に違反するか否かは規制の考え方を明確にしない限り、再発を繰り返すおそれがある。

5.4 不当取引規制

(奨学寄附金と公正取引協議会基準)

ノ社から各大学に多額の奨学寄附金が支払われ

る一方で、実質は委託研究または共同研究に等しい臨床研究が行われていたことは、医療用医薬品製造販売業公正取引協議会（以下「公取協」）の「寄附に関する基準」および「医薬品業等告示および公正競争規約、同施行規則、同運用基準」に反する⁴⁶⁾。同規約は、寄附金や研究委託が製品購入の不当誘引となること、寄附が社会通念を超過して過大であることを禁じ、委託研究であるならば契約に基づき委託の趣旨に沿った成果の受領を求めているので、本件の協働関係は基準に適合しない。

しかしながら、公取協の基準の運用は同業者組織に委ねられており、本件についても動きは鈍い⁴⁷⁾。本来は、奨学寄附金やプロモーション活動における講演料等が関連大学の製品取引の誘引となっていることが問題であり、公的医療機関であれば贈賄罪、民間医療機関であれば背任罪の可能性が議論されてしかるべきだが、この点についてもやはり、議論は鈍い。

6. 海外規制との比較

ここで上述の制度上の問題について、海外規制との比較を、系統的分析ではないが、特記すべき点のみについてまとめる。

6.1 GCP規制と保険診療

米国では、研究用新薬承認申請 (investigational new drug application : IND) が要求される「研究」は、例外規定に該当しない限りは、使用する医薬品の承認・未承認を問わない⁴⁸⁾。INDを要求される研究は、FDAが計画書を承認し、モニタリングと監査も必要とされ、食品医薬品法に基づく連邦行政規則 (Code of Federal Regulations : CFR) によるGCPの枠組みである (GCPガイダンス⁴⁹⁾ 自体には法的拘束力はない)。新規の適応や用法などラベル表示、広告内容の重要な変更、研究において承認された用法と比較してリスクを増加させるような用法の変更を行わないことがINDを要さない研究に該当する例外規定の一つである。IND規則の例外であっても、医薬品・医療機器の

臨床試験である以上は別のCFRがインフォームド・コンセント、倫理委員会その他について規定しており、FDAの査察権限もある。さらに、連邦助成金を得る施設で実施される人を対象とする研究であれば、被験者保護規則⁵⁰⁾ が適用され、被験者保護局 (OHRP) の査察権限もある。

米国では、日本のようにFDAによる承認がすなわち保険適用ではなく、公的保険適用の可否はCMS (Center for Medicare and Medicaid Services, 保健福祉省内の部門) が判断する。CMSの判断は限られた公的保険に関するものだが、民間保険会社の判断にも影響する。日本のような混合診療禁止の原則がないため臨床試験における通常診療の部分には保険を使える場合もあるが、承認医薬品について新規のラベル表示を目指す臨床試験や研究は、CMSに申請して認められれば、研究的な部分についての保険診療を認められてエビデンスを構築していくこともできる⁵¹⁾。

EU加盟国 (28か国) では、承認医薬品の臨床試験でもEU臨床試験指令が適用されGCP水準である⁵²⁾ (現在同指令の改正案が提案されておりリスクの低い研究に対する柔軟なGCP体制が検討されている)⁵³⁾。

韓国では、未承認の医薬品・医療機器の臨床試験は承認申請目的の有無に関わらず薬事法下のGCPが適用される。承認医薬品については新規効能追加等の目的がなければ薬事法外となる領域があるが、あらゆる人対象研究に生命倫理安全法が適用される⁵⁴⁾。

6.2 承認外の効果の広告

米国では、上述のように広告における有効性・安全性の情報の重要な変更はIND試験に基づく必要がある他、承認適応外の薬効評価を示す学術論文の別刷の企業から医療従事者への提供を規制する“Good Reprint Practice”⁵⁵⁾ が2009年に明確化され、off-labelの情報伝達については、ピアレビュー誌の全文を配布する、要約であってはならない、未承認であることを明記し承認された添付文書を付ける、販売促進資料を付けない、などの

条件が付された。日本国内の製薬企業が海外主要医学雑誌の図表の販売促進資料への転載許諾を得られないケースが増えている⁵⁶⁾が、その背景にはこうしたプロモーション規制の強化がある。

広告規制強化の背景には、一連のoff-labelプロモーションによる副作用被害をめぐる事件があった。GSK(グラクソ・スミスクライン)社のパキシル[®](パロキセチン)についての未成年者における副作用情報の報告義務違反が臨床試験情報の登録公開の義務化の契機として知られるが、その他の一連のプロモーション規制違反に刑事罰が科せられた。罰則金は、GSKの30億ドルを最大として、ファイザー23億、アボット15億、イーライリリー14億、メルク9.5億、アムジェン7.6億、アストラゼネカ5億、サノフィ・アベンティス1.1億ドルであり⁵⁷⁾、これらはすべて、副作用被害に対する損害賠償や和解金の支払いではなく、違法行為に対する罰則金である。さらにこの背景に、2009年の「不正制裁および損害回復法」で虚偽により連邦政府からの給付を受けた者に対し個人が提訴できることとされたため、内部告発が促進され違法プロモーションの取り締まりが強化された⁴⁵⁾。

6.3 不当取引規制⁵⁸⁾

医療における不当取引については、米国ではanti-kickback法により、医療機関が企業等から寄附や研究資金を得たことの見返りとしてその企業の製品を購入することは禁じられている(正しく行われた研究の結果によって、資金源である企業がその結果を利用し利益を得ることは禁じられるものではない)。

韓国では、医療法の改正によって、医療における不当取引が禁止され、贈賄側の企業のみならず収賄側の医療従事者も処罰の対象となり、多数の医師、薬剤師らが検挙された。筆者は本件について議論する韓国での会合⁵⁸⁾に参加した。米国からの招待講演者の発表もあったが、米国、韓国とも、医療従事者の収賄を禁じる規制があるのに対して、日本では公務員ではない医療従事者に対す

る規制がないことを韓国の専門家はよく知っていた。韓国では、grace period(改正法の公布から施行までの十分な暫定期間)もsafe harbor(例外規定)もなく規制強化されたことが専門職の危機であるとの問題意識であった。筆者は、日本には規制がないための重大な問題が起こっていることを伝えたが、日本はGDPも高いが韓国では医療費が抑制される中で規制が強化され大変な状況である、との意見であった。

7. データ操作の問題

以上に述べてきた論点は、故意のデータ操作があったか否かに関わらない問題である。最後に、最も社会の関心が集中している「誰が不正を行ったのか」を推論する目的で、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学の状況について、検討委員会資料²⁵⁾と大学調査報告^{5, 19)}、ノ社調査報告⁴³⁾における関係者申述内容の不一致をTable 3にまとめておく(不一致のある部分について、筆者による下線)。ここに抜粋した記録を比較する限りにおいては、大学側とノ社元社員側の発言に不一致があるだけでなく、ノ社元社員の各発言間にも不一致がある。これをもってデータ操作を行ったのは元社員の側であると結論することはできないし、公表資料から大学側がデータ操作をした可能性を推察しうる考察もある⁵⁹⁾。当然ながら共謀による可能性もある。ここに登場しない「第三者」が存在する可能性も、現段階では否定し切れない(ノ社元社員はその可能性を示唆する発言をしている)。Table 3に示す申述の比較から、Table 4に示すような資料の提出と追加申述を求めることで、「誰が行ったのか」について推論を深めることはできる。しかし真実はもはや「藪の中」⁶⁰⁾であり、また、事実関係とは無関係に、非GCP研究とは、1人の統計解析責任者の個人用パソコンの中でいかにいかにでもデータ操作が可能であるという教訓をこそ、ここから導き出すべきであろう。

Table 4に示す論点は検討委員会ヒアリングにより明確化されたが、ノ社が承認されていない効

Table 3 Discrepancies in statements of related stakeholders in reports on the “Valsartan Scandal”

	東京慈恵会医科大学	京都府立医科大学
照合された原資料相当資料と解析用資料	<p>(大学調査報告書⁵⁾より)</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終統計用データ (最終的に解析に使用された3,081例分) 大学保有データ (データセンターから大学に送付された患者データ。①02.9時点の671分②05.9時点の3,081分) カルテ485人分 (大学保有データ①671と照合できたもの) 	<p>(大学調査報告書¹⁹⁾より)</p> <p>京都府立医科大学附属病院から登録された223症例分</p> <p>①カルテ</p> <p>②web入力データセット (事務局提供, 09.1.21作成データファイル, 参加施設医師による入力。)</p> <p>③解析用データセット (事務局提供, 09.4.1作成データファイル, 論文図表と一致。)</p> <p>(中間とりまとめ²⁵⁾では事務局は医局員 (講師) と秘書2名, 大学報告書¹⁹⁾ではノ社社員も事務局の機能を行っていたとあり。)</p>
上記照合により得られた知見	<p>(大学調査報告書⁵⁾より)</p> <ul style="list-style-type: none"> 最終統計用データにおける44/485件のイベントはカルテに記載あり。逆にカルテにイベントらしき記録があるがエンドポイント委員会不採用1件, 報告漏れ6件あったがV群に偏る不採用ではない。 血圧については大学保有データとカルテは一致。 最終統計用データと大学保有データ間には①ベースライン収縮期で86/671 (12.8%) 不一致; ②ベースライン, 6 m, 12 m, 24 m, 終了時で412, 177, 113, 3, 123件の不一致, 6, 12か月では両群の差が縮小。 	<p>(大学調査報告書¹⁹⁾より)</p> <ul style="list-style-type: none"> ②③の間に34/223件不一致あり, ③最終解析データ作成過程で操作があった可能性あり, この過程には解析担当者・事務局責任者が関与可能。 ②の解析では両群間に有意差なく, ③のうち上記223例分をカルテどおりのデータに差し替えても有意差あるため, ③のうち京都府立医科大学以外の参加施設のデータも操作された可能性あり。 複合イベントにつき, 解析用データで「有」がカルテで「無」は試験薬群4, 対照薬群20, 逆に試験薬群9, 対照薬群1で, ハルサルタン群に有利な偏り。
データ操作と関連した大学側申述	<p>(検討委員会中間とりまとめ²⁵⁾「東京慈恵会医科大学における本事業研究責任者に対するヒアリング概要」より)</p> <p>「○統計解析の実施</p> <p>学内の研究者に大規模臨床研究の統計解析経験者がおらず, 学内では統計解析を行っていない。学内の研究者が元社員から統計方法に関して指導を受けたことはない。統計解析の結果は, 元社員から私に送られてきた。元社員が実際に解析の作業を行った場所はわからない。少なくとも東京慈恵会医科大学以外のどこかである。」</p> <p>(大学調査報告書⁵⁾より)*</p> <p>「望月教授以下, 研究にかかわった多数の医師は, 口をそろえて「データ解析はA社員が行った。自分達には, データ解析の知識も能力もなく, 自分等が解析を行ったことはない。」と述べており, また, 上記報告書以外にもA社員がデータ解析を行った証拠資料が存在するので, 調査委員会としては, A社員のデータ解析に関与していないという供述は虚偽であり, A社員の供述は全体として信用できないと判断している。」</p> <p>「統計に用いられるデータはデータマネジメントチームあるいは運営委員会の小委員会から統計解析担当者に送られる計画となっていたが, その事実は確認されず, 統計解析担当者のA社員が神戸CNSより直接提供を受けたと推測される。」</p> <p>「以上の供述 (筆者注: 次頁元社員の②~⑤を含む) に対し, 運営委員会委員らに提出されたA社員名義の報告書を示して, そこには「JIKEI HEART Study独立解析機関 代表 大阪市立大学大学院医学研究科 都市医学大講座 A」と記載されている点の説明を求めると, 自分が作成した文書であることは認めたが, その説明は一貫せず, 真実を特定することはできなかった。」</p>	<p>(検討委員会中間とりまとめ²⁵⁾「京都府立医科大学における本事業研究責任者に対するヒアリング概要」より)</p> <p>「○統計解析の実施</p> <p>統計解析の協力をお願い出来る者は学内におらず, プロトコール作成段階から元社員に教えてもらった。当時, 私にも医局員も統計解析ソフトを持っておらず, 統計の知識もなかったのので, 統計解析は行っていない。</p> <p>○データ管理等の外部委託先</p> <p>委託先への経費はこちらで支払っており, 年間何百万規模と記憶している。毎月医局員と元社員のところにデータが送られてきたようだ。委託先は元社員からの紹介である。主任研究者だからデータには触れてはならないと言われていたので, 私には医局員からも一切報告は受けていない。</p> <p>○論文作成データ</p> <p>主要論文やサブ論文含め, 全ての図表に関しては, 元社員から提供を受けて論文の作成を行った。事務局の医局員は最近まで最終論文の解析データセットを持っていなかった。当該医局員から元社員に出してくれと言ってもなかなか出してもらえなかったと聞いている。</p> <p>2009年に論文を投稿する段になって, 医局員から初めてデータの概要を聞いた。当時はKHSのよい結果はJHSの結果と類似していたため正しいと信じていたし, 大学の調査結果が出るまでデータ操作はないと思っていた。」</p>
データ操作と関連したノ社調査報告書の記載	<p>(ノ社調査報告書⁴³⁾より)*</p> <p>「当該元社員は, 固定された被験者のデータを入手可能であったことを認めています。</p> <p>また, 上司へのEメールの中で, エンドポイント委員会と運営委員会の小委員会での検討のために, データを提示する担当であったことを認めています。」</p> <p>「当該元社員が上司に提出していた月例報告書によると, 当該元社員は論文執筆委員会, 試験事務局会合, 解析委員会, 安全性委員会, モニター委員会, データモニター会合, データマネジメント会合, ウェブ会合, 特別委員会など各種委員会の多くに出席していました。」</p> <p>「被験者データが固定される前のデータを格納するデータベースに, 当該元社員がアクセスできたことを直接示す文書は存在しませんでした。しかし, データモニター会合とデータマネジメント会合に出席していたこと, 当該元社員がエクスポートされたデータのファイルを持っていたことから, 当該元社員がそのようなデータを入手することは可能であったことが示唆されます。しかし, どのような方法でこのようなデータを入手することができたのかは明らかではありません。」</p>	<p>(ノ社調査報告書⁴³⁾より)</p> <p>「当該元社員は, 上司へのEメールの中で, データマネジメントチームの一員として活動していたこと, エンドポイント委員会の資料作成のために保護された被験者データを解凍したことを認めています。また, 当該元社員がエクスポートされたデータのファイルを持っていたことも伺われます。ほかの文書にも, 当該元社員が, 固定前の入力されたデータを入手可能であったこと, そして実際にデータを入手していたことが示されています。しかし, どのような方法でこのようなデータを入手することができたのかは明らかではありません。」</p> <p>「当該元社員は, 固定後の被験者データを入手可能であったことを認めています。」</p> <p>「当該元社員の上司に対する月例報告書によると, 当該元社員は事務局会合, 評価項目委員会, 解析委員会, 安全性委員会, データモニター委員会など多くの委員会に出席していました。」</p> <p>「当該元社員が統計解析を行い, 出版された論文の原稿の一部を執筆したことも文書に示されています。」</p>

	東京慈恵会医科大学	京都府立医科大学
<p>データ操作と関連したノ社元社員申述</p>	<p>(検討委員会中間とりまとめ²⁵⁾「当時統計解析に関与したとされるノバルティス社元社員に対するヒアリング概要」より) 「○東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学におけるデータ管理 有害事象も含む全データは、各大学の事務局や各大学で雇用するデータマネージャーが管理していた。私は研究の終了時に各大学の事務局で作成された保管用データ2部（正本及び副本）のうち、副本として納められたCD-Rを預かり受けて保持していたが、各大学の全データに直接アクセスする権限はなかった。なお、CD-R副本は後に返却している。」 「○東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学における最終解析データの作成 前述の副本として納められたCD-Rを用い、研究者からの依頼に応じて論文作成用に解析を行った。このデータは、標準的手順という「解析データセット」ではないが、各大学において加工・作成されたものの最終データの必要部分であると認識している。解析は解析ソフトの入っているパソコンで行う必要があり、また、急な依頼に応じなければならないこともあったため、私の個人所有のノートパソコンで行った。必要経費等の経理処理については会社のパソコンを使った。個人所有のパソコンは頻回に新しいものに買い換えており、メールなどの記録は残っていない。東京慈恵会医科大学において、大阪市立大学を独立解析機関とする中間解析の報告書を作成したことがあった。正式な独立解析機関が存在しないため、中間解析に関する標準的な手順はプロトコルにも規定されておらず、曖昧であったが、大学からの形式的な作成要望があり、内容は事実ではないものこれに従ったもの。こうした支援は、すべて一人で対応しており、会社関係者には携わらせていない。 また、東京慈恵会医科大学では、私が終了時点で作成し研究者に示したカプランマイヤー曲線とは計算方法の違うものが論文になっていたことなどから、私以外に研究者を含めた解析施行者が存在する。 いずれにせよ、研究者から依頼されたから、その作業だけを行っており、データに関して私が取り扱って改ざんしたということは一切ない。また、データは外部データセンター関係者から直接もらっていない。研究者の依頼なくデータをもらって解析しても、論文作成にどのような解析を行ってほしいかの研究者ニーズがわからないので、意味がないと考えている。」 「○各大学の論文作成 東京慈恵会医科大学については、研究終了時に教授から研究チームメンバーに対して、分担して論文作成を指示していたようだ。私は、研究者からの依頼を受け、カプランマイヤー曲線やCOXハザードを作れないかと依頼され、それについては作成したが、論文にはそれと異なるカプランマイヤー曲線が使用されており、その後の論文作成作業内容については承知していない。 論文作成段階になって独立した解析機関が必要だがどうすればよいかと相談されたが、最初から受託契約しておくべきものであり、その時点で対応することが難しいことを伝えた。 しかし、論文では、独立した解析機関として大阪市立大学と私の名前が無断で記載されており、事後になって知らされたため、苦情を申し入れたが、対応してもらえなかった。（このことについては、大阪市立大学からも私へ苦情が申し入れられ、その旨も東京慈恵会医科大学に申し入れた。） 京都府立医科大学については、論文投稿時期が決まっていたことから、論文作成に係る作業期間を考慮しバックグラウンド作成が必要な時期をアドバイスした。京都府立医科大学の統計解析について、プロトコル上統計解析を行うこととされていたC先生は体調を崩されていたため現実的には実作業はほとんど何もしていない。デザイン論文の投稿後に研究室から誤って名前を掲載した旨の連絡があり、削除を申し入れたようだが間に合わず、掲載されたままとなった。」 (東京慈恵会医科大学調査報告書³⁾より) 「②データ解析を行ったのは医局の先生達である。ただし、自分が時々医局に呼ばれて、先生達から解析の手順などについて質問を受けてアドバイスをしたことはある。したがって、自分は、データ解析について部分的に協力しただけである。 ③自分は、論文のドラフトを見たことは一切ない。だいいち自分は英語もできない。自分が本件論文に記載されている表や図を作成したことはない。したがって、これらの表や図を自分から望月教授に提供したこともない。 ④データセンターの神戸CNSは自分が紹介したものではない。 ⑤本研究に関する患者データを神戸CNSから入手したことはない。患者データを望月教授から受領したことはあるが、解析のお手伝いをするために一時的に短期間預かっただけであり、データの内容も包括的なものではなく、断片的なものであった。」</p>	
<p>データセンター責任者申述</p>	<p>(検討委員会中間とりまとめ²⁵⁾「両大学の外部データセンター責任者※に対するヒアリング概要」より) 「業務受託したのは、京都府立医科大学、東京慈恵会医科大学、名古屋大学の3大学。大学からの依頼は元社員を経由して受けた。」 「Webで入力されたデータについて、EXCEL形式にしたものを、当該大学の事務局に毎月送信していた。京都府立医科大学に関しては、大学事務局からの指示に基づき、元社員にデータを送ったことはある。元社員の会社アドレス宛ではなく、個人アドレス宛に送った。」 「※京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学が、今般の臨床研究事案に関し、症例の割り付けやデータ集計等を委託した外部のA氏。」</p>	

文献5, 19, 25, 43より作成。

* 東京慈恵会医科大学調査報告書³⁾とノ社調査報告書⁴⁾の不一致についての補足：慈恵の報告書は2013年7月30付で、「先週末」にノ社元社員との面談が実現したとあるが、ここにおいて元社員は解析を行ったことを否定している。ノ社報告書は7月29日付であるが、元社員が解析を行ったことを認めている。なお、ノ社報告書には、元社員は、2013年5月15日付でノ社を辞職したとあり、辞職する前に、合計約4時間半に及ぶ聴き取り調査を2度にわたり行ったが、辞職後は追加の聴き取り調査を拒んでいる、個人所有のラップトップコンピュータに保存されている業務活動の記録を調査することを拒否したことが記されている。

Table 4 Points to investigate to identify who is responsible for data manipulation in the “Valsartan Scandal”

- 神戸CNSを元社員が大学で紹介したのは事実か否か。
- 神戸CNSからweb入力データは各大学および元社員に毎月送信されていたか否か。
- 元社員が東京慈恵会医科大学に提出した中間解析の報告書。その内容はカルテデータと論文データのどちらと一致しているか。
- 解析用データセットを大学から元社員に提供したことはなかったのか、大学からCD-R（各大学の事務局で作成された保管用データ2部（正本及び副本）とある）で元社員に提供されたのか。
- 元社員が個人所有パソコンで行った（大学提供CD-Rによると元社員が主張する）統計解析結果（メールは保存されていないとあるが、解析結果の保存状態については聴取されていない。）
- 元社員が慈恵に提出したとする論文とは異なるカプランマイヤー曲線。ならびにこのデータがカルテデータ（大学保有データ）と一致しているか否か。

果についての宣伝活動を行ってきたことは検討委員会を設置するまでもなく明らかだったので、ノ社元社員の関与が大きく報道された時点で薬事法に基づく調査を開始できたはずであり、調査の遅れが事実隠べいの時間を与えた可能性や、ヒアリングという場を設けたことによって事実と異なる申述を誘引した可能性がある。

さらに、広告規制に関する薬事法違反はノ社が責任をとるべき事項であるが、学術論文という法に規制されない活動における不正の責任は、論文の著者にある。仮に、データ操作にノ社の組織的関与があったとしても、論文に関する不正、および、参加した被験者に対する責任は一義的に論文の著者にあることを忘れてはならず、それが本来の good clinical practice の基本精神およびこれに基づく authorship の原理⁶¹⁾ である。

8. 残された課題： 被験者の保護と研究の公正性

以上から、バルサルタン事件の最も重大な問題は以下の点であると結論する。これらの問題を解決しない限り、同様の問題は繰り返される。

(1) GCP の基本的精神は研究の被験者保護と信頼性確保である。その精神と基本骨格に対する知識が日本の研究者共同体において欠落していること、規制枠組みとしては承認医薬品についての臨床試験に GCP が適用されないことが、バルサルタン事件を起こした、そして解決できない（あるいは遅らせる）ことの、根本的な原因である。

(2) 当局に承認されていない医薬品の効果についての宣伝を薬事法上いかに規制できるか、すべきか、ということの見識が、ノ社、厚労省研発課、検討委員会委員の中に欠落していたことは検討委員会資料から明らかである。研究は未承認の効果・安全性などの新たな知見を得るためにこそ行われるものであり、それについての宣伝は研究の公正性を損ねる。

(3) 公権力による強制的な調査を実施するよりも先に、諮問委員会的な検討委員会を設置したと

いう政策上の選択のため、証拠に基づく調査を難しくしている。この選択は不適切であったと考えるが、その評価は今後の法に基づく調査の結果に委ねられる。

(4) 一連の事件をめぐる議論で、研究実施計画書、同意説明文書、インフォームド・コンセント、被験者適格基準、有害事象、論文、といった基本文書・事象に基づく議論が深まっていないことは、臨床研究に関する倫理と科学の基本知識が日本社会で欠落していることを明白に示している。

筆者（栗原）は「研究対象者の保護と研究の公正性の確保に関する法律」⁶²⁾ を提案し、被験者の保護と研究の公正性は二本の柱であることを明確にし、人を対象とする研究の倫理と科学に関する根本原則を法案の設計において示した。しかし、根本原則が理解されないままに、研究者の育成や規制強化、そのための研究費増強を論じても、何ら解決にはならない。同様の事件の再発を防止するには、一般的な臨床研究適正化の議論ではなく、「バルサルタン事件」に特有の問題に踏み込んだ解決策が必要である。その意味で、以下の二点が再発防止の「十分」ではないが「必要」な条件であると考えられる。

(1) 医師主導の臨床研究にも適用される GCP 体制を構築する。この場合に、企業主導治験の GCP 体制の書類業務をそのまま適用するのではなく、アカデミア主導に適した、臨床研究の科学と倫理の基本に基づく体制として構築する。その際に、研究のリスクに応じた、“safe harbor”（例外規定）と適切な“grace period”（改正法の公布から施行までの十分な暫定期間）を設けることも必要である。

(2) 承認医薬品の、承認されていない効果の宣伝活動についての薬事法上の取り扱いを、宣伝資料のみならず、医学メディアへの記事掲載や学術誌別刷りの取り扱いも含めて、明確にする。製薬企業による未承認情報の宣伝は、研究における被験者の保護と公正性を脅かし、医療と学術の基盤を脅かすものであるという教訓を、肝に銘じるべきである。

利益相反

本論の内容に影響する利益相反はない。

付記

本論の内容は、2013年10月12日(土) ゆうぼうと(五反田)にて開催した第111回くすり勉強会「バルサルタン事件をみんなで考える会」での栗原の発表「ディオバン®の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策を考える(中間報告) — 撤回論文と海外情勢から読み解く: 国内外の規制・違反事例の検討 —」を発展させたものである。

参考文献・注

- 1) 栗原千絵子, 斉尾武郎, 監訳. ビッグ・ファーマ: 製薬会社の真実. 東京: 篠原出版新社; 2005. [原本: Angell M. *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House; 2004.]
- 2) Mochizuki S, Shimizu M, Taniguchi I, Kanae K, Yoshida S, Tajima N, Dahlöf B; JIKEI HEART Study Group. JIKEI HEART Study — A morbidity and remodeling study with valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004 Jul; 18(4): 305-9.
- 3) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N; Jikei Heart study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): A randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet.* 2007 Apr 28; 369(9571): 1431-9. Retraction in: Lancet editors. *Lancet.* 2013 Sep 7; 382(9895): 843.
- 4) Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, Rosano G, Dahlöf B, Mochizuki S; Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: Findings from the Jikei Heart Study. *J Hypertens.* 2010 Jun; 28(6): 1150-7.
- 5) 東京慈恵会医科大学 Jikei Heart Study 調査委員会 委員長 橋本和弘 (医学科長). 臨床試験『Jikei Heart Study』に関する調査委員会(中間)報告書. 2013年7月30日.
- 6) Nakamura K, Kuwabara Y, Daimon M, Shindo S, Fujita M, Narumi H, Mizuma H, Komura I. Valsartan Amlodipine Randomized Trial (VART): Design, methods, and preliminary results. *Hypertens Res.* 2008 Jan; 31(1): 21-8.
- 7) Narumi H, Takano H, Shindo S, Fujita M, Mizuma H, Kuwabara Y, Komuro I; Valsartan Amlodipine Randomized Trial Investigators. Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: The Valsartan Amlodipine Randomized Trial. *Hypertens Res.* 2011 Jan; 34(1): 62-9. doi: 10.1038/hr.2010.186. Epub 2010 Oct 7. Erratum in: *Hypertens Res.* 2013 Jul; 36(7): 655; doi: 10.1038/hr.2013.54; published online 23 May 2013.
- 8) 国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会 委員長徳久剛史 (理事(研究・国際担当)). 臨床研究「VART study」に関する国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会(中間)報告. 平成25年12月17日.
- 9) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care.* 2007 Jun; 30(6): 1581-3. Epub 2007 Mar 15. Erratum in: *Diabetes Care.* 2013 Dec; 36(12): 4172.
- 10) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T, Sawguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Impact of renin-angiotensin system inhibition on microalbuminuria in type 2 diabetes: A post hoc analysis of the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Hypertens Res.* 2008 Jun; 31(6): 1171-6.
- 11) 国立大学法人滋賀医科大学. 臨床研究「SMART」に関する調査報告. 平成25年12月19日.
- 12) Sawada T, Takahashi T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncon-

- trolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. *J Hum Hypertens*. 2009 Mar ; 23(3) : 188-95. doi: 10.1038/jhh.2008.116. Epub 2008 Sep 18.
- 13) Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J*. 2009 Oct ; 30(2) : 2461-9. Retraction in : *Eur Heart J*. 2013 Apr ; 34(14) : 1023.
- 14) Shiraishi J, Sawada T, Kimura S, Yamada H, Matsubara H ; KYOTO HEART Study Group. Enhanced cardiovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with left ventricular hypertrophy--sub-analysis of the KYOTO HEART study. *Circ J*. 2011 ; 75(4) : 806-14. Epub 2011 Mar 19. Retraction in : Shimokawa H. *Circ J*. 2013 ; 77(2) : 552b. (大学調査報告書では2012.12.28 retractionとあり)
- 15) Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with coronary artery disease (from the Kyoto Heart Study). *Am J Cardiol*. 2012 May 1 ; 109(9) : 1308-14. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.025. Epub 2012 Feb 9. 大学調査報告書ではretractionとあり.
- 16) Amano K, Shiraishi J, Sawada T, Koide M, Yamada H, Matsubara H. Withdrawn: Enhanced cardio-renal protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease: A sub-analysis of KYOTO HEART Study. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 13. pii: S0167-5273(12)00090-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.072. (大学調査報告書では2013.1.23 retractionとあり)
- 17) Irie H, Shiraishi J, Sawada T, Koide M, Yamada H, Matsubara H ; for the KYOTO HEART Study Group. Withdrawn: Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with overweight/obesity: A post-hoc analysis of KYOTO HEART Study. *Int J Cardiol*. 2012 Jul 12. pii: S0167-5273(12)00894-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.103. (大学調査報告書では2013.1.23 retractionとあり)
- 18) Kimura S, Sawada T, Shiraishi J, Yamada H, Matsubara H ; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on cardiovascular morbidity and mortality in high-risk hypertensive patients with new-onset diabetes mellitus. *Circ J*. Epub 2012 Sep12. Retraction in : Shimokawa H. *Circ J*. 2013 ; 77(2) : 552a. Epub 2012 Dec 28.
- 19) 京都府立医科大学. 「Kyoto Heart Study」臨床研究に係る調査報告. 平成25年7月11日.
- 20) Matsushita K, Muramatsu T, Kondo T, Maeda K, Shintani S, Murohara T ; NAGOYA HEART Study Group. Rationale and design of the NAGOYA HEART Study: Comparison between valsartan and amlodipine regarding morbidity and mortality in patients with hypertension and glucose intolerance. *J Cardiol*. 2010 Jul ; 56(1) : 111-7.
- 21) Muramatsu T, Matsushita K, Yamashita K, Kondo T, Maeda K, Shintani S, Ichimiya S, Ohno M, Sone T, Ikeda N, Watarai M, Murohara T ; NAGOYA HEART Study Investigators. Comparison between valsartan and amlodipine regarding cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with glucose intolerance: NAGOYA HEART Study. *Hypertension*. 2012 Mar ; 59(3) : 580-6.
- 22) 国立大学法人名古屋大学. NAGOYA HEART Studyに係る問題についての調査中間報告. 平成25年12月13日.
- 23) Yui Y. Concerns about the Jikei Heart Study. *Lancet*. 2012 Apr 14 ; 379(9824) : e48.
- 24) 厚生労働大臣伺定め. 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会設置規程. 平成25年8月1日. 第1条目的規定に, 「ノバルティスファーマ株式会社が販売する降圧剤バルサルタンに係る臨床研究について, 研究結果の信頼性や研究者の利益相反行為の疑い等から社会問題化していることを踏まえ, 当該事案の状況把握及び必要な対応等を検討する組織を定め, もって同様の事案の再発防止を図ることを目的とする。」とある.
- 25) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会. 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 (中間とりまとめ). 平成25年10月8日.
- 26) 検討委員会とりまとめ中元社員の供述として「臨床研究の支援に係る費用も会社がだしている. 大学の支援状況は定期的なミーティングで上司にも報告し

- ており、各大学における臨床研究の支援は会社からの指示と認識しており、会社業務として行っていた。」とある。
- 27) 栗原千絵子. TGN1412事件の教訓 — 薬事規制による被験者保護の限界 —. 臨床評価. 2006 ; 34 Suppl XXIV : 23-38.
- 28) 松本一彦, 海野 隆, 栗原千絵子, 齊尾武郎, 小林 潔. 欧州医薬品庁「ヒト初回投与試験におけるリスクの特定および低減の戦略に関するガイドライン」について — TGN1412事件のインパクト. 臨床評価. 2007 ; 35 (1) : 145-54.
- 29) 大橋京一, 栗原千絵子, 齊尾武郎. 第 I 相臨床試験実施施設の質の向上のための翻訳資料について. 臨床評価. 2008 ; 35 (3) : 487-97.
- 30) TGN1412事件では、2006年3月13日に事件発生、4月5日に規制当局は実地調査を行い中間報告をまとめ、試験実施計画書、試験薬概要書等の基本文書とともにweb公開し記者会見を行っている。その後5月25日に当局としての最終報告書を発表、その後有識者の諮問委員会を設け、7月25日に委員会の中間報告書、12月7日に委員会の最終報告書を発表、2007年4月11日に第 I 相試験実施施設の認証基準案、8月同最終版を発行している。これらの経緯は上記文献中に詳述。
- 31) 国立医薬品食品衛生研究所長. 審査報告書. 衛研発第2699号 平成12年7月19日. このうち大部分をまとめた「審査報告 (1)」は平成12年1月17日付で作成されている。
- 32) 審査報告書中次のような記載がある。「<臨床試験の質> プロトコール適合例が少なかった (後期第 II 相及び第 III 相試験ではプロトコール適合率が約3分の1, 開鍵前作成の「取り扱い基準」や「症例検討会での個別検討」により最終的には大半が採用) ことに関連して、恣意的な取り扱いが行われていないかどうか説明を求めたところ、「プロトコール規約通りの症例」に限った場合第 III 相試験では降圧効果の同等性が検証されないことなどが回答されている。」「臨床試験の質とデザインについて 審査センターでは、試験の質に関連して、プロトコール規約通りの症例数が少ないことについて、倫理面での問題がなかったかどうかについて説明を求めた。これに対して、国内臨床試験については、治験担当医の問題としてプロトコールで定める選択・除外基準に加え、キーオープン前とはいえ別途定める症例取扱い基準を用いて症例の選択・除外を行うことを前提としていたこと、また、治験と日常診療との明確な区別をせずプロトコール逸脱が稀ではなかったとの説明がなされた。また、旧GCP下で実施された臨床試験ではあるが、担当医師の選択肢及び実施中のプロトコール遵守に対する対策については治験依頼者である申請者にも責任があったと回答された。審査センターでは、治験審査委員会でのプロトコールの審議、及び、同意取得の際の患者への説明を考えると、逸脱を前提としたプロトコールは倫理的な問題があると考えられる。しかし、申請者が今後新GCP下では治験の質の向上に努めるとの見解を示していること、プロトコール逸脱の内容が試験成績の評価に大きな影響を与えるようなものではなかったことを考慮して、申請者の回答を了承した。審査センターでは、試験のデザインとして、患者の選択基準について更に詳細な説明を求めたところ、WHO基準の改訂に伴い患者選択基準が変更されたが、対象となった患者の母集団が大きく異なることはなかったとの説明がなされた。なお、1999年のWHO基準等から、本薬も市販後にはより軽症の高血圧患者に対して使用される可能性があるが、市販後調査を実施することで対応したいとの見解が示され、これを審査センターは了承した。」
- 33) 医薬品医療機器総合機構. 再審査報告書. 平成22年8月13日.
- 34) ノバルティスファーマ株式会社. 第1回高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 説明資料. 2013年8月9日.
- 35) 朝日新聞. 2013 Nov 20. IMSのデータによるとの報道.
- 36) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年厚生省令第28号.
- 37) 「[医薬品の臨床試験の実施の基準の運用に関する省令]のガイダンスについて」の一部改正等について (平成25年4月4日. 薬食審査発第0404第4号.) (GCPガイダンス)
- 38) Kloiber O. 栗原千絵子, 齊尾武郎, インタビュー・訳. 「ヘルシンキ宣言」50周年に向けた議論の経緯 — 世界医師会事務総長Dr. Otmar Kloiberインタビュー—. 臨床評価. 2013 ; 41 (2) : 351-72. においてこの基本精神が示されている。
- 39) 「先進医療B」では「GCP省令を参考に」とされ、PMDAの薬事戦略相談ではICH-GCP体制を指導さ

- れている。こうした事例の蓄積によって、従来の企業主導治験とは異なるGCP体制が構築されることが望まれる。
- 40) 内閣総理大臣 安倍晋三。衆議院議員郡和子君提出
いわゆる混合診療問題及び未承認薬剤の授受に関する
質問に対する答弁書。平成19年6月22日受領
答弁第380号 内閣衆質166第380号 平成19年6
月22日。
- 41) 昭和55年10月9日薬発第1339号各都道府県知事あ
て厚生省薬務局長通知 改正 平成14年3月28日医薬
発第0328009号。
- 42) ノバルティスファーマ株式会社 代表取締役社長
二之宮義泰。バルサルタンの医師主導臨床研究にお
ける利益相反の問題に対するお詫びと対応につい
て。2013年6月3日。
- 43) ノバルティスファーマ株式会社。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。2013年7
月29日。
- 44) この調査は、独立第三者調査機関としてモリソン・
フォスター外国法事務所伊藤 見富法律事務所 (外国法共同事業事務所) (以下「モリソン・
フォスター」) に委託したということであるが、同
法律事務所には、元ノ社員である佐藤恭子弁護士
が在籍している (http://www.mofo.jp/attorneys/ito_mitomi/_kyoko_sato.html)。
- 45) 平成21年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科
学特別研究事業) 厚生労働科学特別研究事業。医薬
品適正使用のための学術情報提供に係る規制方策に
関する研究。平成21年度 総括・分担研究報告書 (研
究代表者：望月真弓)。
- 46) 医薬品業等告示および公正競争規約、同施行規則、
同運用基準。のうち、医療用医薬品製造販売業公正
取引協議会。医療用医薬品製造販売業における景品
類の提供の制限に関する公正競争規約。昭和59年3
月10日公正取引委員会認定、最終改定 平成23年
1月21日 公正取引委員会・消費者庁長官認定。の
第3条に対する運用基準 I-2 寄附に関する基準。
平成10年1月20日 公正取引委員会届出、最終改定
平成22年3月11日 公正取引委員会・消費者庁長官
届出。およびII 規約第4条の運用基準。平成10年1
月20日 公正取引委員会届出、最終改定 平成17年
12月22日 公正取引委員会届出。
- 47) メーカー公取協・寺川専務理事 ディオバン問題
「明らかな違反ない」奨学寄付金は範囲明確化も。日
刊薬業。2013; Oct 22。では、寺川専務理事がじほ
うの取材に応じて「明らかな違反という話が出てい
ない」との認識を示しつつ、違反が明確であれば処
分は考えるとの方針を示した、とある。
- 48) Department of Health and human Services. Investi-
gational New Drug Application. Code of Federal
Regulations Title 21 Part 312. Revised as of April
1, 2013. “any experiment in which a drug is admin-
istered or dispensed to, or used involving, one or
more human subjects. For the purposes of this part,
an experiment is any use of a drug except for the
use of a marketed drug in the course of medical
practice.” (§312.3(b)) と定義されており、例外規
定に該当しない限りは “new drug” に限定されない
規制である。
- 49) U.S. Department of Health and Human Services, Food
and Drug Administration, Center for Drug Evalua-
tion and Research (CDER); Center for Biologics
Evaluation and Research (CBER). Guidance for
Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated
Guidance. April 1996.
- 50) Department of Health and Human Services. Protec-
tion of Human Subjects. Code of Federal Regula-
tions Title 45 Public Welfare Part 46.
- 51) Centers for Medicare & Medicaid Services. Guid-
ance for the Public, Industry, and CMS Staff:
National Coverage Determinations with Data Collec-
tion as a Condition of Coverage: Coverage with
Evidence Development. Document issued on July 12,
2006.
- 52) 栗原千絵子。EU臨床試験指令とイギリス臨床試験
規則。臨床評価。2004; 31(2): 351-422。
- 53) 栗原千絵子, 景山 茂。「共同IRB」をめぐる日米欧
州アジアの状況。臨床評価。2013; 40(2): 419-34。
- 54) 栗原千絵子。韓国における生命倫理安全法の改正
— 包括的な被験者保護と研究の質保証の体制, 日
本との比較—。臨床評価。2012; 40(1): 79-90。
- 55) Department of Health and Human Services, Food and
Drug Administration, Office of the Commissioner,
Office of Policy. Guidance for Industry: Good
Reprint Practices for the distribution of medical
journal articles and medical or scientific reference
publications on unapproved new uses of approved

- drugs and approved or cleared medical devices. January 2009.
- 56) 伊藤 勝. 医薬品販売促進活動における学術情報の利用:利益相反の観点から. 臨床評価. 2013; 40(2): 277-83.
- 57) Groeger L. Big Pharma's Big Fines. Pro Publica. 2013 Mar 11. Available from: <http://projects.propublica.org/graphics/bigpharma> ここに示した個々の企業の罰則金については裁判所のweb-siteにリンクされている.
- 58) 主として, Under the auspice of the Korean Society for Medical Ethics. The 4th Medical Ethics Symposium of the Medical Ethics Academy. Physician Professionalism Crisis: Beyond Dual Punishment System in Korea; 2013 Sept 27; Faculty Conference Room (#650), Yonsei University Health System Administration B/D. での情報交換による.
- 59) 望月英梨. デイオパン問題 JIKEI HEART Study LANCET 誌掲載のメイン図表に重大な誤り. Available from: <https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/45049/Default.aspx3>
- 60) 齊尾武郎. TGN1412臨床試験 — いまだ真実は藪の中 —. 臨床評価. 2006; 34 Suppl XXIV: 13-22. に示された, 「藪の中」の真実は, 英国規制当局にとってさえも未だ解明されていない.
- 61) 栗原千絵子, 光石忠敬, 訳. 臨床研究の出資・依頼者であること, 研究論文の著者であること, そして説明責任について. 臨床評価. 2001; 29(1): 203-9. [原本: Davidoff F, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *NEJM*. 2001; 345: 825-7.] 注: 原著は国際的医学雑誌11誌に同時掲載され, 日本語訳は, *JAMA* 日本語版 2000年11月号にも同時掲載.
- 62) 光石忠敬, 櫛島次郎, 栗原千絵子, 浅野茂隆, 福島雅典. 研究対象者保護法要綱07年試案 — 生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として: 第2報 —. 臨床評価. 2007; 34(3): 595-611.

* * *