

医学雑誌は製薬企業の マーケティング部門の延長である*

Medical journals are an extension of
the marketing arm of pharmaceutical companies

Richard Smith
UnitedHealth

訳 齊尾 武郎¹⁾ 光石 忠敬²⁾ 福島 雅典³⁾

2004年3月のこと、「医学雑誌は製薬産業の情報ロンダリング事業に墮してしまっただけ」とランセット (*Lancet*) の編集者・Richard Horton は記した¹⁾。この同じ年のこと、ニューイングランド医学雑誌 (*New England Journal of Medicine* : *NEJM*) の前編集者・Marcia Angell は、製薬産業が「何よりも先ずマーケティング・マシン」になってしまい「邪魔をするかもしれない組織を皆吸収してしまった」ことを非難した²⁾。吸収した組織として彼女が挙げているものの中に医学雑誌が含まれていないことがひどく気になるが、製薬産業の力と影響力に強い不快感を抱いている編集者は彼女や Horton だけではない。もう一人の *NEJM* の前編集者・Jerry Kassirer は、製薬産業は多くの医師の道徳的なコンパスを狂わせていると主張し³⁾、*PLoS Medicine* 誌の編集者たちは、自

分たちは「医学雑誌と製薬産業の間の、相互依存の輪の一部」には決してならないと宣言した⁴⁾。確かに何かが起きているのだ。

- ・書誌事項 : Smith R. Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies. *PLoS Med.* 2005 ; 2(5): e138.
- ・著作権 : ©2005 Richard Smith. 本稿は、原著論文が正しく引用される限りにおいて、すべての媒体での使用、頒布および複製を制限しない Creative Commons Attribution License の条件下で頒布されるオープンアクセス論文である。
- ・著者は英国ロンドン在 UnitedHealth 社最高責任者である。E・メール : richardswsmith@yahoo.co.uk
- ・利益相反 : RS は 25 年間にわたって、英国医師会雑誌 (*British Medical Journal* : *BMJ*) の編集者であった。このうち最後の 13 年間は編集者兼 *BMJ* 出版グループの最高責任者として、*BMJ* のみならず他に 25 誌を刊行するグループ全体の利益に責任を持つ立場であった。2004 年 7 月に辞任。現在、「科学の公共図書館 (*Public Library of Science*)」誌の編集委員であるが、無報酬である。
- ・DOI : 10.1371/journal.pmed.0020138
- ・発行日 : 2005 年 5 月 17 日

エッセイ欄では、一般的な医療関係者に広く関心のある話題を扱う。

1) フジ虎ノ門健康増進センター 2) 光石法律特許事務所 3) (財)先端医療振興財団臨床研究情報センター

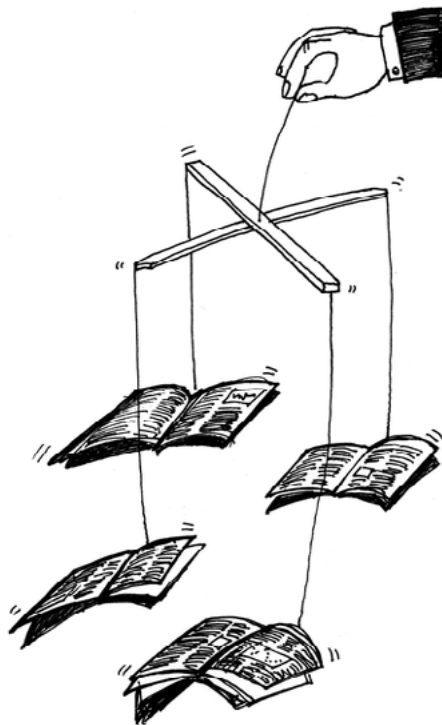
* *Public Library of Science Medicine* 誌および原著者より、翻訳を「臨床評価」誌に掲載しウェブ公開することの許諾を得ている。

問題：広告は大した問題ではない，企業スポンサーの臨床試験が問題なのである

医学雑誌がいかに製薬産業に依存しているかを示す最も目立つ例としては，多額の広告料収入があるが，しかしこれは，筆者が思うに，最も墮落の少ない依存の形である．広告は，しばしば人を誤解させることもあり^{5,6)}，多額の利益に結びつくが，誰の目にも届き批判に曝される場所にある．医師たちは自分たちが思っている以上に広告の影響を受けているようだが，そもそも世間はどんな分野の広告でもスポンサーの主張を割り引いて考えることに慣れている．

もっと問題が大きいのは，医学雑誌で出版された原著論文，特に臨床試験の論文である．割り引いて考えるどころか，読者はランダム化比較試験

だというだけで，最高のエビデンスの一つだと信じ込んでしまう．主要な医学雑誌に掲載された大規模臨床試験は（広告とは違って）その雑誌のお墨付きを得ており，世界中にばら撒かれる．特にその医学雑誌と，その臨床試験のスポンサーとなった製薬企業が雇った費用のかさむ広告会社の双方によるプレスリリースが論文の出版と同時に出された場合には，世界中のメディアで報道される．製薬企業にとっては，自社製品に都合の良い結果の出た臨床試験は何千ページもの広告に値するものであり，これが製薬企業が世界中にその臨床試験論文の別刷をばら撒くために，しばしば100万ドル以上の金銭を使う理由なのだ．別刷を受け取っても医師は読まないかもしれないが，その論文の載った医学雑誌の名前は記憶に残る．その薬についての臨床試験が載った医学雑誌の質が，薬の質を賛美する機能を持つのである．



DOI : 10.1371/journal.pmed.0020138.g001

(イラスト：Margaret Shear 氏，Public Library of Science 誌)

臨床試験に資金を提供している製薬企業には都合が良く、その結果を掲載している医学雑誌の信用性の面からは困ることがある。それはこうした臨床試験が製薬企業の製品にとって不利な結果にはほとんどならないということである^{7,8)}。1994年のこと、Paula Rochonらは製薬企業が資金を提供して実施された非ステロイド性抗炎症薬に関する臨床試験を見つけられる限り全て検討した⁷⁾。56件の臨床試験が見つかったが、臨床試験のスポンサーとなった製薬企業に不利な結果を示したものは一つもなかった。どの臨床試験も、スポンサー企業の薬が対照とする治療と同等もしくは優れているという結果であった。

2003年には、製薬産業が資金を提供した研究の結果と製薬産業以外から資金を得て行われた研究の結果とを比較した研究30件を用いて、システムティック・レビューをすることが可能となった⁹⁾。16件は臨床試験やメタ分析を検討したものであり、13件では製薬企業が資金を提供した研究ではスポンサー企業に都合の良い結果が出やすいという結論であった。全体として、製薬企業が資金を提供した研究では、製薬企業以外から資金を得て行われた研究よりも、4倍も製薬企業に有利な結果が出ていることが分かった。経済評価を行った5件の研究全てが、製薬企業が資金を提供した研究ではスポンサー企業に有利な結果であった。

製薬企業が思いのままの結果を得ているという証拠は説得力がある。これは主要な医学雑誌(内科学紀要(*Annals of Internal Medicine*), 米国医師会雑誌(*Journal of American Medical Association: JAMA*), *Lancet*, *NEJM*)に結果が掲載された臨床試験の2/3から3/4が製薬産業の資金で実施されたものであるため、非常に困ったことになった⁹⁾。*BMJ*はどうだったかというところ、結果が掲載された臨床試験のうち、1/3のみが製薬産業の資金で実施されたものであった。これはおそらく、北米で出版されている医学雑誌(全収入の半分を製薬企業に頼っている)よりも製薬企業の影響を受けにくいという事情にもよるのである。うし、*BMJ*が他誌よりもクラスター・ランダム化

試験(この研究デザインはあまり医薬品の臨床試験では使われない)を掲載しているからでもある⁹⁾。

なぜ製薬企業は自らの望む結果を得ることができるのか？

なぜ製薬企業は思いのままの結果を得ることができるのか？なぜ医学雑誌の同僚審査システムが結果の偏りを指摘しないのか？先述した2003年のシステムティック・レビューでは、製薬産業が資金を提供した研究の学問的な質を検討しているが、製薬産業が資金を提供した研究は、製薬産業以外から資金を得て行われた研究と同等もしくはそれ以上の質であった⁹⁾。これは製薬企業は莫大な資産を持っており、高い水準の臨床試験を実施するのに慣れているからであり、驚くには値しない。

結果が生のまま提示され、おそらく同僚審査で見破ることができることから、製薬企業は思いのままの結果を得るために、結果を操作しているわけではなさそうである。むしろ、製薬企業が思いのままの結果を得るためには、「正しい」問いを作れば良いのであり、その方法はたくさんある¹⁰⁾。製薬企業が有利な結果を得られる方法をいくつか表に示したが、有利な結果を得る可能性を大きく増やすには様々な方法があり、新しい方法を考え出して、同僚審査を出し抜くために雇われている者がたくさんいる。

したがって、ポジティブな結果を最大限に露出するには、さまざまな出版戦略が使われる。製薬企業はネガティブな研究を隠そうとするが^{11,12)}、これは未熟な方法であり、製薬企業が「正しい」問いを作りさえすれば、そんなことをする必要はほとんどない。もっと良い方法はポジティブな結果を何回も出版することであり、それは医学雑誌の別冊として行われることが多く、雑誌の発行元にとっては儲けの大きい仕事だが、質の疑わしいものである^{13,14)}。製薬企業は通常、多施設共同臨床試験を実施するが、様々な研究施設が様々な結果

を、様々な医学雑誌で様々な機会に出版している。また、複数の研究施設の結果を様々な組み合わせることも可能である。

こうした戦略は risperidone¹⁵⁾ や odansetron¹⁶⁾ の例で明らかとなったが、どれだけの数の臨床試験が真に独立して行われており、どれだけの数の研究結果で同じものが2回以上出版されているのかを明らかにすることは、とてつもない作業である。そしてそれは通常は研究論文からは分からないので、論文の著者から個々の患者のデータを取り寄せなければならない。

同僚審査は問題を解決しない

医学雑誌の編集者たちは、いかに自分たちが操られているのかを次第に悟り、反撃しているが^{17,18)}、何が起きているのかに筆者が気付くまでには、*BMJ*の編集者としておよそ4半世紀を要したのだと告白しなければならない。編集者は、投稿された研究論文の原稿を検討する。編集者は論文の著者たちに関連する研究があれば送って欲しいと依頼するが、その他には、未公表の他の研究が存在するか否かを知る方法はない。関連する研究で公表済みのものがあるかどうかさえ知ることは困難であり、諸研究が同じ患者たちの中の幾人かから得られた諸結果を記述していないかどうかを確認することも不可能かもしれない。こうした理由から、編集者は、巨大で抜け目のないマーケティングのジグソーパズルの中の1ピースを同僚審査しているかもしれない。しかも、編集者が持っているその1ピースの学問的な質は高いように見えそうである。その1ピースは、研究が偏りや乱用の傾向のある無益な賭けになっていないかどうかを調べる同僚審査というプロセスを恐らく通過してしまうだろう¹⁹⁾。

さらに、編集者にはランダム化試験を好む傾向がある。数少ないこの種類の臨床試験を掲載する医学雑誌は多く、もっとこうした臨床試験を掲載したいと望んでもいる。というのも、先に述べたように、ランダム化試験は高位のエビデンスだか

らである。また、ランダム化試験には臨床的に興味深いものが多い。出版する他の理由は価値がより少ない。出版社は製薬企業がしばしば別刷を大量に買ってくれることを意識しており、別刷の利益率は実に70%にも及び、編集者たちもランダム化試験を掲載することは大きな儲けになることを知っており、また、編集者たちは彼らの医学雑誌の予算やオーナーの利益に次第に責任を持つようになってきている。学会を含む多くのオーナーが、医学雑誌からの利益に依存している。こうして一人の編集者は、ぞっとするような厳しい利益相反に直面させられるかもしれない。すなわち、10万ドルの利益をもたらす臨床試験の論文を出版するか、編集者を1名解雇して年度予算の帳尻を合わせるかという利益相反である。

医学雑誌は臨床試験を批評すべきであり、掲載すべきではない

医学雑誌が製薬企業のマーケティング部門の延長としてその製薬企業の製品に都合のいい臨床試験の論文を出版することになるのを防ぐにはどのような方法があるだろうか。編集者には、プロトコルを審査し、臨床試験の登録を求め、スポンサーの役割を透明なものにするよう要求し、臨床試験の結果を公表するかどうかの決定を研究者が支配していない限り出版を拒否することは可能である^{17,18)}。しかし、筆者はこうした手段はあまり大きな変化を生じさせないのではないかと思う。もっと根本的な手段が必要である。

まず、臨床試験は、もっと公的資金で行われる必要がある。特に、ある疾患を治療するのに利用できるあらゆる治療方法を直接比較する大規模臨床試験ではそうあるべきだ。第二に、医学雑誌は臨床試験論文の出版を止めるべきであろう。その代わりに、臨床試験のプロトコルや結果は、管理されたウェブサイトで閲覧できるようにすべきである。思うに、そうした根本的な方法のみが、医学雑誌をして製薬企業の恩義を受けることを止めさせるだろう。臨床試験論文の出版をする代わ

りに、医学雑誌は、臨床試験について批判的に記述することに専念することができる。

謝 辞

本稿は Richard Smith が 2004 年ヘルスウォッチ賞を受賞した際にロンドン医師会で行った講演に基づくものである。その講演の様子はヘルスウォッチ・ニューズレター 2005 年 1 月号に掲載されている²⁰⁾。本稿は *BMJ* に掲載された記事の内容と若干の重複がある²¹⁾。

製薬企業が臨床試験で 思いのままの結果を得る方法

- ・自社の薬を、効果の劣ることが分かっている治療法と比較する臨床試験を実施する。
- ・自社の薬を、用量を極めて少量に設定した競争相手の薬と、臨床試験で比較する。
- ・自社の薬を、用量を極めて多量に設定した競争相手の薬と、臨床試験で比較する（自社の薬の毒性をより低く見せる）。
- ・競争相手の薬との差異を示すには不十分な、規模の極めて小さい臨床試験を実施する。
- ・臨床試験のエンドポイントを多数設定し、都合の良い結果が得られたエンドポイントを選択して出版する。
- ・多施設臨床試験を行い、都合の良い結果の得られた施設の結果だけを選んで出版する。
- ・サブグループ分析を行い、都合の良い結果の得られたサブグループの結果だけを選択して出版する。
- ・おそらく印象の強い方法で結果を提示する。たとえば、絶対リスク減少ではなく、相対リスク減少で結果を示す、など。

文 献

- 1) Horton R. The dawn of McScience. *New York Rev Books*. 2004; 51(4): 7-9.
- 2) Angell M. *The truth about drug companies: How they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2005.p.336.
- 3) Kassirer JP. *On the take: How medicine & complicity with big business can endanger your health*. New York: Oxford University Press; 2004.p.251.
- 4) Barbour V, Butcher J, Cohen B, Yamey G. Prescription for a healthy journal. *PLoS Med*. 2004; 1: e22 DOI: 10.1371/journal.pmed.0010022.
- 5) Wilkes MS, Doblin BH, Shapiro MF. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: Experts' assessments. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 912-9.
- 6) Villanueva P, Peiro S, Librero J, Pereiro I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet*. 2003; 361: 27-32.
- 7) Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 157-63.
- 8) Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. *BMJ*. 2003; 326: 1167-70.
- 9) Egger M, Bartlett C, Juni P. Are randomised controlled trials in the *BMJ* different? *BMJ*. 2001; 323: 1253.
- 10) Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: An amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ*. 2003; 327: 1442-5.
- 11) Thompson J, Baird P, Downie J. *The Olivieri report. The complete text of the independent inquiry commissioned by the Canadian Association of University Teachers*. Toronto: Lorimer; 2001.p.584.
- 12) Rennie D. Thyroid storm. *JAMA*. 1997; 277: 1238-43.
- 13) Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung M, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA*. 1994; 272: 108-13.
- 14) Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 485-9.
- 15) Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet*. 1996; 347: 1024-6.
- 16) Tramèr MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: A case study. *BMJ*. 1997; 315: 635-40.

- 17)Davidoff F , DeAngelis CD , Drazen JM , Hoey J ,
Hojgaard L , et al . Sponsorship, authorship, and
accountability . *Lancet* . 2001 ; 358 : 854-6 .
- 18)De Angelis C , Drazen JM , Frizelle FA , Haug C ,
Hoey J et al .Clinical trial registration:A statement
from the International Committee of Medical Journal
Editors . *Lancet* . 2004 ; 364 : 911-2 .
- 19)Godlee F , Jefferson T . *Peer review in health
sciences, 2nd ed* .London :*BMJ* Publishing Group ;
2003.p.367 .
- 20)Garrow J . HealthWatch Award winner . *Health
Watch* . 2005 Jan ; 56 : 4-5 .
- 21)Smith R . Medical journals and pharmaceutical
companies : Uneasy bedfellows . *BMJ* . 2003 ; 326 :
1202-5 .

* * *