



## 第二のディオバン事件を起こさないために ～全臨床研究のICH-GCP準拠化と被験者保護法の制定を～

衆議院議員政策担当秘書 岡田 裕二

### 過去例のない告発

製薬大手ノバルティス ファーマ株式会社（以下「ノ社」）の高血圧症治療薬ディオバン（一般名：バルサルタン）に、血圧を下げるだけでなく、脳卒中予防などの効果もあると結論付けた慈恵会医科大学等5大学の臨床研究。その試験にノ社の社員が参加し、データ解析などを担当していたことが2013年3月末に発覚した、通称「ディオバン事件」。ノ社は論文を宣伝に利用していたが、その論文を検証した結果、意図的なデータ操作の痕跡も発見されたという。

さらに、この問題を深刻なものとしたのは、この不正論文を掲載した欧州の一流医学誌「ランセット」の発行母体であるエルゼビアの日本支社が、ディオバンの広告代理業務を担っていたことだ。エルゼビア・ジャパン社は論文の別刷りの発注までノ社から請け負っていたことが明らかになり、医学誌を巻き込んだ大スキャンダルへと発展した。

問題が医学界全体を揺るがすまでに発展し、事態を重く見た厚生労働省は2013年8月、省内に「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置。この問題に関する政府内での議論を正式に開始した。

しかし10月に入ると、これはもはや一省庁の問題にとどまらず、安倍政権全体をも揺るがし得る事態となった。10月21日に開かれた衆議院予算委員会では、民主党の長妻昭・元厚生労働大臣が「戦後最大級の大きな事件」と銘打って本事件を追及した。

○長妻委員 血圧を下げるだけの薬であればジェネリックの安い薬があるわけで、これはひょっとすると、国民の皆さんは効かない効能をお医者さんに処方されて、まあ、そのお医者さんも善意で処方したんでしょう、処方されて、高い自己負担を払わされて、医療費を払わされて、薬を使わない国民の皆さんの保険料にもはねてくる。こういう問題で、これは氷山の一角なんじゃないのか、こう言う専門家も多いんです。

今、政府は、なぜか臨床研究のほかの大学等のチェックは、2009年の4月以降に開始した臨床研究に限定するというので、簡単な1カ月ぐらいの調査で終わっちゃっているんですが、ノバルティスの臨床研究、始まったのは2002年なんですね。2002年に始まった研究が問題になっているのに、何で2009年の4月以降の研究だけ調べるんだと。

これはおかしいんじゃないのかということ、数が多くて大変だということであれば、薬を認可されたときの以外の効能をうたった薬を限定して、そこを、2009年で打ち止めじゃなくて、過去にさかのぼって調査をする。こういうことをぜひ決断いただきたい

（中略）

これは説明がほとんどなされていない部分が多いわけですので、大きな医薬品、医療費全体にかかわる問題ですので、このノバルティス社の元社員の白橋伸雄さんと、ノバルティス社の日本の社長であります二之宮義泰さんの参考人招致を検討いただきたい。

二階俊博・衆議院予算委員長は、長妻氏の追及に対し「後刻理事会で協議したい」と述べるのが精いっぱいであったが、14年2月現在、今なお参

考人招致は実現していない。政府与党がノ社を庇っている構図となってしまった。

11月には、民間の医薬品監視団体「薬害オンブズパースン会議」が、誇大広告等の禁止違反および不正競争の容疑でノ社を刑事告発。政権はいよいよ選択を迫られることになった。

直接的な被害者とは言い難い厚労省がノ社を告発するには高いハードルが存在した。薬事法違反で告発するにも、今回のケースは単なる「臨床研究」であり薬事法の規制が及ばない。薬事法第66条1項には医薬品の宣伝広告に関して、虚偽・誇大広告を罰する規定があるが、過去誇大広告の名目で厚労省が告発・提訴したケースは皆無だ。

政府内では薬事法違反に代わり、贈収賄での立件で收拾を図る案も検討されたようであるが、研究助成金と贈収賄の線引きなど、ほぼ神学論争的な領域であり、かつ国立大学法人の医師であればみなし公務員としてまだ立件の糸口があるが、慈恵会医科大等の私大には、官吏としての規制も及ばない。

日本医師会内でも、このディオバンを推挙していた高血圧学会に対し批判の声が高まりつつあり、自党内でももはやノ社を庇い続けるメリットがないとの声が高まっていた。しかし「誰が猫に鈴を付けるか」について、政府内で膠着状態が続いていた。これまで自民党政権においては、こ

うした事例について政府が主導的に動くことはなかった。

しかし、今回の事件においては、最終的に菅義偉・内閣官房長官が決断を下した。過去例がないことではあったが、厚労省は14年1月9日、ノ社を薬事法第66条1項違反の疑いで、東京地方検察庁に刑事告発した。薬事法第66条1項とは、下記の通り虚偽・誇大広告を禁止する規定だ。

「何人も、医薬品、医薬部外品、化粧品または医療機器の名称、製造方法、効能、効果または性能に関して、明示的であると暗示的であることを問わず、虚偽または誇大な記事を広告し、記述し、または流布してはならない。」

## 臨床研究規制の各国比較

図1は、国立がん研究センターの藤原康弘氏が作成した資料を元に、臨床研究における法等規制の各国比較をまとめたものである。日本だけ「治験」と「臨床研究」の2列に分かれ、規制や規格が大きく異なっているが、日本以外には「治験」という言葉は存在せず、薬事申請目的であろうとなかろうと、すべて統一した規制体系となっている。

日本では「治験」が薬事法に則ってかなり厳しい基準で規制されているのに対し、薬事申請を意図しない「臨床研究」では、大臣告示による倫理

指針があるのみで、法律的な規制が存在しない。英国、フランス、それ以外のEU加盟各国については、2000年からEU臨床試験指令というEU全体の法律に近いものが制定されており、それに基づいて臨床研究を遂行することが求められている。2004年までの間に各国で、臨床試験指令に

図1 医薬品に係る臨床研究を巡る各国の制度比較(筆者作成)

規制の対象	米 国	英 国	フランス	日 本	
				治 験	臨床研究
根拠法令	FD&C法、21CFRなど	薬事法、EU臨床試験指令(法律相当)など	データ保護法、人間を対象とする研究規制法(ジャルデ法)、生命倫理法、EU臨床試験指令など	薬事法	特になし(担当大臣告示のみ)
モニタリング・監査	必要	必要	必要	必要	不要
データの保存期間	薬事承認後、若しくは試験薬の輸送終了後2年	最低5年	最低5年	薬事承認後、若しくは治験の終了・中止後3年	特になし
医療者向け広告規制	あり(事前含)	あり	あり(事前含)	あり	なし
罰則	あり	あり	あり	あり	なし

対応したそれぞれの国に応じた法令・制度が整備され、各国内に個別の国内規制法が整備されている。

米国はFDAを規定しているFD&C法のほかに、FDAが所管するあらゆる臨床研究は21CFR（米国連邦規則21条）が規制し、被験者保護については「コモンルール」が公的研究費の助成の下に行われる臨床研究の倫理要綱等を定めている。

日本は薬事承認申請に携わる部分だけはPMDAと厚労省が所管しているが、臨床研究については、プロトコルやIC文書のチェック等は、先進医療を除いてはほとんど行っていない。せいぜい、科研費の申請時にプロトコルとは異なる「研究概略」のようなものを、厚労省の担当官や委員会チェックしている程度である。

試験データの品質管理についても、日本の臨床研究に関する倫理指針にはチェックする機能がなく、罰則についても、EUの場合には罰金や拘禁というペナルティーが与えられる規定になっているのに対し、日本の場合は薬事法で罰則があるのは企業だけであり、臨床研究に関する倫理指針に至っては、厚生科学研究費、文部科学省の科学研究費等を受けられなくなるという不利益はあるかもしれないが、行政、刑事、民事上のあらゆる罰について、一切規定されていない。

## 治験とGCP

それでは、この日本独自の「治験」と「臨床研究」のカテゴリについて、明確な区分・定義はどのようなものなのだろうか。

医薬品や医療機器を製品として販売や譲渡するには厚生労働大臣の製造販売承認を得る必要があるが、この製造販売承認申請に必要なデータを収集する目的で行われる試験は治験と定義される。逆を

言えば、治験以外のあらゆる臨床的評価は、臨床研究にすぎない。

治験では、臨床以外の試験等で認められた効果や安全性を人体で確認するため、科学的に評価できるデータとして倫理性・信頼性基準（GCP）の下で収集することが求められている。GCPは、薬事法下の厚生労働省令で定められた基準であり、治験を倫理的かつ科学的に実施し、その信頼性を確保するため、厳密な運用が行われている。

それに対し、治験以外の臨床研究については、「臨床研究に関する倫理指針」があるのみだ。現行の指針では、一応倫理審査委員会の審議の透明化や情報公開、被験者の健康被害に対する補償措置、予期しない重篤な有害事象に対する対応、関係者の教育研修、および臨床研究計画の事前登録などが盛り込まれているが、前述の通り、法律ではないため違反時の罰則等は存在しない。

## 医師主導治験の増加とGCP忌避

一方、近年難治性希少疾患治療薬や遺伝子治療、

図2 治験と臨床研究の概念図



再生医学などの先端医療研究は、その成果が未知数で企業が着手しにくいいため、厚労省に承認申請するための治験を医師自らが行うことが増えてきた（医師主導治験）。しかし、この医師主導治験では製薬企業が行ってきたGCPにかかわる業務を医師が自ら行わなければならない、しかもその業務量は膨大となる。

治験のプロトコル作成のためのプロトコル委員会を院内で立ち上げ、治験に関する実施計画書、説明文書、同意書、症例報告書、概要書、作業手順書、IRB資料などをすべて作成しなければならない。また、GCP準拠であるならば、外部への監査やモニタリングを依頼する必要があるが、それら監査機関・モニタリング機関との契約、被験者の補償に関する保険会社との契約、治験特有の検査があれば、外部の専門検査会社への依頼契約、治験薬提供会社との契約など、これらに関する事務もすべて医療機関が自ら行わなければならない。

効率良い治験の進行にはPMDAとの折衝が不可欠であるが、そのためには現行治療の問題と新薬開発の経緯、試験デザインや症例数などを事前面談し、相談内容の合意が必要である。また対面助言に際しては、対面助言3カ月前に日程調整をし、対面助言を申し込んだ後、対面助言5週間前には資料を提出して、事前照会事項の回答作成などもしなければならない。

実際に治験が始まれば、モニタリング、データマネジメント、治験薬管理および副作用情報の管理、有害事象発生時の対応といった治験の品質管理と安全管理が求められ、同時に目標症例数に十分な被験者のリクルートも病院側で行わなければならない。

適格患者を電子カルテの中から抽出したり、関連病院からの患者紹介を促したり、参加施設数の増加を考慮したり、説明会を開催したりと、症例数の確保には驚くほどの時間と手間がかかる。そ

のような苦勞を乗り越えてようやく治験が終了しても、今度はGCP監査との格闘が待ち受けているのだ。

このような煩雑で膨大な作業を日常診療の片手間に行うのは大変で、自ずと医療機関はGCP準拠が求められる治験ではなく単なる臨床研究に流れ、その成果で企業から研究助成を受け取る風潮が医学界に生じてしまっている。

## 提言1：すべての臨床研究をICH-GCP下に

第二のディオバン事件を生み出さないためにも、まず提言したいのは、治験とそれ以外の臨床研究を同じ法的規制、すなわちすべてGCP準拠にて実施することである。

現在臨床研究に係る倫理指針は、以下のように研究対象により種々の倫理指針がある。1 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針／2 疫学研究に関する倫理指針／3 遺伝子治療臨床研究に関する指針／4 臨床研究に関する倫理指針／5 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方／6 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針／7 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針／8 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針／9 ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針

しかし、「動物実験等の実施に関する基本指針」以外のすべてについては、被験者の人権保護、安全の保持および福祉の向上、臨床研究の科学的な質および成果（データ）の信頼性確保などを定めた、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）で合意されたICH-GCPの下に統合することが可能だ。

ICH-GCPの序文には「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）は、人を対象とする臨床試験の計画、実施、記録および報告に関し、その倫理的、科学的な質を確保するための国際的な基

準である。本基準を遵守することによって、被験者の権利、安全および福祉がヘルシンキ宣言に基づく原則に沿った形で保護されること、また臨床試験（治験）データが信頼できることが公に保証される」とある。すなわち、試験データの信頼性は、国際的には必ずICH-GCPを通過しなければ得られないであろうことを堂々とうたっている。それに倣い、欧米では基本的にすべての臨床研究にICH-GCPを適用しているのだ。

わが国におけるレギュラトリーサイエンスの第一人者であり、がん研究の世界的権威の一人でもある福島雅典・京大名誉教授は、「医薬品・医療機器・医療技術の臨床評価はそもそも個人の関心・興味に駆動される、いわゆる研究ではない。エビデンスの取得・標準治療の確立に向けて添付文書への支援ないしガイドライン確立・革新を前提として行う事業かつ法的プロセスである」と提唱している。今回のディオバン事件の原点にかかわる、重要な指摘だろう。

すべての臨床研究にICH-GCP準拠を法的義務化すれば、その試験結果は企業主導であろうと医師主導であろうと、新医薬品の承認申請（製造販売後の再審査・再評価の資料を含む）に利用できる。

一方、5000例規模で実施することもしばしばある製造販売承認後等に行われる臨床研究に、GCPが適用され、治験と同様のクオリティーが求められるようになれば、煩雑かつ膨大な事務量により事実上大規模臨床研究は実施不可能になるとの声もある。この点は現実的な観点として考慮しなければならないだろう。

しかしそうした実務上の要請については、例えば臨床研究の種類や内容に応じて本質に影響しない程度の手続き・文書のオプトアウトを設ける等、策はいくらでもあるのではないか。

## 提言 2：被験者保護法の制定を

前述の福島氏が長を務める先端医療振興財団臨床研究情報センターは、本年の疫学研究倫理指針および臨床研究倫理指針の見直しに関する文科省・厚労省合同会議の中間取りまとめに対し意見書を提出し、その中で、「治験では、被験者に投与される薬剤の品質がGMPによって保証されるが、治験以外の臨床試験でその保証はない。品質管理も有効性・安全性の信頼性保証もない“モノ”をヒトに投与することは、非人道的かつ非科学的である」と断じている。

ディオバン事件の主たる舞台となった東京慈恵会医科大と京都府立医科大の研究責任者は、不正に至った大規模臨床研究の目的について、「新たな主任教授として着任し、自らの講座立ち上げ当初であったことから関係者間の結束を強化したいとの考え方にに基づき実施した」旨説明しているという（上記「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」中間提言より）。

医学的研究課題を解明するための研究でなく、あたかも懇親会のような目的で、ノ社からの奨学寄附金を元にディオバンの臨床研究を行っていたのであれば、本来必要のない臨床研究であった可能性もあり、被験者保護の観点から極めて深刻かつ重大な問題だ。わが国内で、二度とこのようなことを許してはならない。

2013年11月20日に成立した薬事法改正法案の国会での採決に際しては、「臨床研究の実施に当たり、被験者保護の実効性確保のため、法制化の必要性を含めて検討を行うこと」との附帯決議も採択された。被験者保護のための被験者保護法制の整備を進めることこそ、ディオバン事件を経た今、立法府に課せられた使命なのかもしれない。国会の現場で働く身として、引き続きこの2点の提言の実現に向けて、訴え続けていきたい。

注：本稿では治験以外の臨床研究は全て「臨床研究」と統一し、固有名詞や議事録、引用等に限り「臨床試験」という言葉を原文のまま使用した。