

バルサルタンのデータ改ざん騒動

最近、医療界を揺るがす大事件として報道されているバルサルタン（ディオバン®）のデータ改ざんの話です。京都府立医科大学に続いて、7月31日の新聞発表では慈恵医科大学でもデータ操作があったとの記事がでていました・・・。

1) そもそも何が問題だったのか

バルサルタン(商品名はディオバン錠)はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(通称、ARB)に属する血圧を下げる薬として販売されています。現在、ARBに属する製品には7成分が発売されており、配合薬も含めると製品としてはさらに多くなります。

ARB製剤は一般的な血圧の薬となっており、ARB製剤の市場規模は5,113億円とされています。これは全血圧降下薬市場の約半分に相当するそうです。

成分としては7成分もあるわけですから、当然、熾烈な市場獲得競争が行われます。これは市場原理ですから仕方のないことではあります。

熾烈な競争から少しでも勝ち抜けるにはどうすれば良いか？

他の成分と効果において違いを明確して、それを宣伝武器に利用して医療機関に売り込みをかければ良いわけです。当然、その際には「患者の療養上の利益」＝「企業の利益」となるような構図でなければいけません。

ARB製剤は血圧を下げる薬として世の中に登場してきましたから、当然、血圧を下げる能力においては多少の差はあるにしても、いずれも遜色はありません。

では、何に違いを求めるか？ARB製剤を使うと血圧を下げるばかりでなく他に良い作用が出ますよという付加価値があれば良いわけです。今回の事件では、その付加価値に「狭心症や脳卒中の発症を抑えることができます」が選ばれたわけです。狭心症や脳卒中が出てくることを心血管イベントと呼んでいます。もともとARB製剤は心血管イベントを抑制する効果が知られていました。

そこでバルサルタンが他のARB製剤より心血管イベントの発症抑制効果が優れているということを証明できればバルサルタンの患者さんへの貢献度も増し、宣伝効果も上がり、売り上げも上がるという構図になるはずだったのです。

実際の詳細な研究計画は分かりませんが、多くの高血圧患者さんでバルサルタンを服用している群とそれ以外のARBを服用している群に分けて、時間経過を追ってみて、心血管イベントを発症する人が何人いるかを見たのだと思います。そして、心血管イベントを発症した率を比較した場合にバルサルタンが他のARBよりも少なかったという結論を出したのです。

実はこの結論を出すのは容易ではなく、様々な患者さんの色々な条件を考慮して、その中から真実の値を引き出さないとはいけません。その際に必要になってくるのが統計学的な解析です。

研究に参加する臨床医たちは、文献などを読む際のデータを読み取ることはできても、自分で出した膨大な結果を複雑な統計学的処置を施して解析していくことができない人が多いとされています。どうしてもその道のプロに委託したり、助言を得て解析をすることになります。

一般に、臨床試験の場合は、結果を解析するグループがあって、当然、そのグループは製薬会社や研究者(担当医など)から独立していなければなりません。

今回の場合、この解析グループの一人に当事者であるノバルティスファーマ社の社員(現、元社員)

がいて、臨床医が提出してきた患者データを自社製品であるディオバン錠に有利なようにデータをすり替えたとされているわけです。元社員は思い当たることがないと否定しているそうですが、カルテ記載の血圧の値が解析に用いられた血圧の値と異なっているというわけですから、関与は濃厚で、さらには会社ぐるみという疑いも出てくるわけです（今後の事実関係の解明を待ちたいものです）。

2) 他のARBに替えられないジレンマ

今回の事件は、実は古くて新しい問題ではあるのですが、製薬会社の姿勢と研究の実績を求める医師の姿勢にも問題が向けられそうです。他の臨床研究でも同様のことが行われているのではないかと、この疑問も湧いてきて、他の製薬会社にも問題は波及するかもしれません。何より患者さんが不安に感じてディオバンの持つ降圧効果まで疑ってしまう可能性があります。製薬業界や医療界の信頼失墜につながりかねない大事件だと思います。

一連の報道や対応に関連してノバルティスファーマに対するペナルティを課す病院なども出てきているようです。しかし、ディオバン錠の薬価は他のARB製剤の中では一番安価になっています。ディオバン錠をできれば使いたくない、しかし他のARB製剤に替えると患者負担が増えてしまう。というジレンマも処方医側にはあるようです。

3) 高薬価のARB製剤

一般にARB製剤は高血圧治療薬の中でも高めとされています。一番安いと言われるディオバン40mg錠で61.4円。別系統ですがアンジオテンシンⅡの作用を弱めるACE阻害薬チバセン5mg錠で57.7円、ARBに次いで一般的な血圧降下薬であるカルシウム拮抗薬のノルバスク2.5mg錠で32.1円です。ACE阻害薬の先発薬はARBに次いで高めですが、ジェネリック薬も多種類あるため患者負担を軽くすることはできます。一方、ARBはようやくジェネリック薬が出始めてきている段階でディオバン錠のジェネリック薬の発売は1年後とされています。

日本独特の事情として、全く同じ薬効とは言い切れませんが、日本におけるARB製剤とACE阻害薬の比率は81.6%対18.4%に対して、アメリカ32.4%対67.6%、ヨーロッパ35.0%対65.0%となっている事実があります。日本におけるARB製剤の使用が突出していることも今回の事件の背景にあるとされています（数字は薬価ベースなのか数量ベースかは不明）。

4) 患者さんの不安に答える

- ・血圧を下げる作用に問題があるわけではない。添付文書に記載された効能・効果は厚生労働省が認可したものであり国が保証するものである。
- ・今回の効き目が無いというのは、他の同じ系統の薬と比べて違いが無いというもので、この系統の薬では、ある程度の効果は知られている。まだ国が保証した効能までには至っていない。
- ・どうしても不安がぬぐえないとか、製薬会社の態度に怒りを覚えるというのであれば、主治医と相談して適切な薬に変更してもらおう。

5) 追い打ち記事

追い打ちをかけるように、7月30日付の新聞でディオバン錠の副作用で中毒性皮膚壊死症や皮膚粘膜眼症候群などの重篤な副作用がでたとの報告があり、厚労省が調査を始めたとの記事が出ていました。これらの副作用はどの薬剤でも起こり得る副作用で、頻度は非常に稀ですが、ARB製剤の中では初めての報告になります。一連の改ざん事件の後の報告だけに患者さんによっては不安が強くなる可能性もあります。勝手に中止すると血圧が上昇し脳卒中などの心血管イベントの発症につながる可能性もあるので、不安を感じるなら医師とよく相談するように伝えることでしょう。

今回の報告が事実とすれば、ディオバン錠単独で起こるというより、今後、ARB製剤全般で起こり得るかもしれない副作用と考えておいた方がよいかもかもしれません。（終わり）