

臨床試験『Jikei Heart Study』に関する

調査委員会最終報告書

2014年12月12日

東京慈恵会医科大学
Jikei Heart Study 調査委員会

委員長 橋本和弘 (副学長、学術担当理事)

目 次

- I 調査委員会設置と活動の経緯
- II 調査委員会が入手した資料と行った調査
- III 調査結果
 - 1. Jikei Heart Study の端緒
 - 2. 研究実施計画
 - 3. 倫理委員会審査結果
 - 4. 実施された研究内容
 - 5. 研究成果
 - 6. Jikei Heart Study の問題点
 - 1) 研究実施計画と遂行の問題点
 - 2) データ管理及び解析の問題点
 - 3) Lancet 論文中のデータの再解析
 - 4) カルテと大学保有データの照合
 - 4.1) 血圧値データの正確性
 - 4.2) イベント（エンドポイント）データの正確性
 - 5) 研究統括責任者に関する問題点
 - 6) 統計解析担当者の問題点
 - 7) 奨学寄附金
- IV Lancet 論文の評価
- V Lancet 論文、サブ解析論文の撤回
- VI 東京慈恵会医科大学における臨床研究実施の流れ
 - Jikei Heart Study の当時の問題点と現在(2014年12月時点)の比較—
- VII 今後の大学の取り組み
- VIII 終わりに

I 調査委員会設置と活動の経緯

2012年12月、京都府立医科大学循環器内科の研究チームによる降圧剤バルサルタンの効果に関する臨床研究論文(Eur Heart J. 2009;30:2461-9) 通称 Kyoto Heart Study 及び関連する6つの論文がデータに重大な問題があるとの理由で撤回された。

その後、これらの研究には、バルサルタンの販売元であるノバルティスファーマ株式会社(以下「ノバルティス社」という)の社員A(当時、以下「A社員」という)が大阪市立大学非常勤講師の肩書きで統計解析担当者として参加していたこと、循環器内科講座に多額の奨学寄附金が提供されていたことが報道され、利益相反の問題が指摘された。

本学においても、2002年から2005年まで、内科学講座(循環器内科)講座担当教授B(研究統括責任者)(以下「B医師」という)らの研究チームにより、バルサルタンの効能に関する大規模臨床研究が行われ、その成果は通称「Jikei Heart Study」として研究報告論文にまとめられた。この論文は、英国の医学雑誌 Lancet 誌に採用され、同誌369号(2007年4月28日号)1431~39頁に掲載された。(以下「Lancet 論文」という)

Jikei Heart Study に関しても、Kyoto Heart Study の統計解析に関与したノバルティス社のA社員(Kyoto Heart Study の場合と同一人物)が大阪市立大学の非常勤講師の肩書きで統計解析担当者として参加していた点で、Kyoto Heart Study と共通点があり、報道各社より本学に説明が求められた。

また、Lancet 誌に掲載された Jikei Heart Study に関して、血圧値の平均値及び標準偏差に関する疑義、また、国内の研究者からエンドポイントの採用方法や Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint 法(以下「PROBE 法」という)に関する問題点などが指摘された。

そこで、本学では、自主的に事実関係を確認し、Jikei Heart Study の信頼性を検証するため、松藤千弥学長の命により、2013年4月17日付で Jikei Heart Study 調査委員会(以下「調査委員会」という)を設置した。調査委員会は、外部委員3名を含む下記の9名によって構成され、2014年8月からは、臨床研究支援センター長(2014年4月開設)がオブザーバーとして参加している。第1回委員会は2013年4月23日に開催され、開催回数は計12回に至った。確認できた事実を中間報告書にまとめ、2013

年7月30日に公表した。さらに厚生労働大臣の下に設置された「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」から要請を受け、2013年8月9日以降、関係者に対するヒアリングや関係資料の提出等を行った。

記

| | |
|--------|------------------------------------|
| 委員長 | 橋本和弘（副学長、心臓外科学講座教授、理事） |
| 副委員長 | 柳澤裕之（環境保健医学講座教授） |
| 外部委員 | 平田恭信（東京通信病院病院長、日本循環器学会専門医） |
| 外部委員 | 安原 一（昭和大学医学・医療振興財団理事長、日本臨床薬理学会専門医） |
| 外部委員 | 土肥孝治（弁護士、元検事総長） |
| 委員 | 岡部正隆（解剖学講座教授） |
| 委員 | 桑野和善（内科学講座教授・呼吸器内科） |
| 委員 | 高木敬三（学校法人慈恵大学専務理事） |
| 委員 | 加藤一人（学校法人慈恵大学総務部長、理事） |
| オブザーバー | 景山 茂（特命教授、臨床研究支援センター長） |

II 調査委員会が入手した資料と行った調査

調査委員会は、Jikei Heart Studyに関する資料の精査、Jikei Heart Studyに関わった関係者に対する面接調査及び文書による照会調査、他学の統計専門家に委託したデータ再解析、学外機関に委託したカルテ調査などを行った。

ただし、Jikei Heart Studyが行われた時期は2002年～2005年と、すでに8年から12年の期間が経過していることから廃棄された資料も多く、調査委員会が入手可能な資料には限界があった。

・調査委員会設置時に入手し、中間報告書発表時（2013年7月30日）に使用した資料

- 1) Lancet 関連論文
- 2) 研究実施計画書を含むJikei Heart Studyに関して作成された文書
- 3) Jikei Heart Studyに関する倫理委員会資料

- 4) 最終統計用データ（統計解析に使用されたと推定される最終的な患者データ、統計解析者よりB医師に提供されたCDに保存されていたもの）
 - 5) 大学保有データ①と②（データセンターからデータマネージメントチームに定期的に提供された統計解析に使用される前段階の患者データ）：①2002年9月時点の671名分、②2005年9月時点の3081名分
 - 6) 患者カルテ528名分（大学保有データ①671名分のうちカルテと照合することができた件数）
- ・ 中間報告書発表後に入手したデータ
- 1) 神戸CNS社（契約データセンター）より医局に送られていたイベント集計データのうち、研究最終時期に近い2006年1月時点の大学保有データ3,081名分（以下「大学保有データ③」という）
 - 2) 統計解析担当者より研究者に2012年7月に送られた論文作成に用いたと思われるイベント報告の集計エクセルデータ（以下「大学保有データ④」という）
- ・ 調査委員会が入手できなかった資料
- 1) 各研究者が起票したデータ記入用紙〔A票＝初期登録用紙、B票＝開始時検査結果報告用紙、C票＝イベント（エンドポイント）報告用紙、D票＝中止・脱落等報告用紙、E票＝6ヶ月毎の経過観察検査結果報告用紙〕
 - 2) 運営委員会、安全性委員会、サブスタディ委員会、論文執筆委員会等の学内委員会の議事録等
 - 3) エンドポイント委員会等の外部委員会の議事録等
 - 4) その他、運営に関わる記録

調査委員会が行った調査の詳細

- 1) Jikei Heart Studyに関する資料（文書及び電子メール）の精査
- 2) 血圧値データ及びイベントデータに関する患者カルテとの照合
- 3) Jikei Heart Studyに関わった関係者に対する面接調査
- 4) Jikei Heart Studyに関わった関係者に対する文書による照会調査
- 5) 他学の統計専門家に委託したデータ再解析

6) 学外機関（株式会社ジェービーエス）によるカルテ調査

(1) 論文データに登録されたイベントのカルテ記載の有無と内容

→イベント発生例のうち報告内容に疑問があったイベントは外部委員を含む調査委員会にて検証

→1症例で複数回イベント報告している症例

(2) イベント報告されていない症例におけるイベントの有無

III 調査結果

1. Jikei Heart Study の端緒

アンジオテンシンⅡ（AⅡ）は、高血圧性心肥大、脳卒中、冠動脈疾患、心不全発症に関与していることが確認されている。当時、本学循環器内科では、心臓ならびに血管におけるAⅡ産生系であるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系に関する基礎的研究を行っており、RAA系をAⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗アルドステロン薬にて抑制することによって心血管系の保護作用があるという研究結果を得ていた。また、欧米ではRAA系抑制の臨床研究が行われていたが、日本人を対象にした大規模臨床試験はなかった。

2000年当時からB医師は基礎研究で得た結果を臨床研究で確認することを考え、附属病院循環器内科が統一された機会に、降圧薬の新規薬として登場したAⅡ受容体拮抗薬バルサルタンの心血管保護作用に関する医師主導型の大規模臨床試験を行う構想を立てた。B医師らは、この研究構想を本学担当のノバルティス社社員（MR）に相談し、同社の賛同が得られたことから、本研究が具体化することとなった。

2. 研究実施計画

2001年10月16日、B医師を研究統括責任者とする研究実施計画書が本学の倫理委員会に提出され（受付番号2896）、同年11月5日開催の倫理委員会で研究内容を審査のうえ、同年12月3日に本研究実施計画を承認している。

研究実施計画書による研究計画の概要は次のとおりである。

1) 目的

バルサルタンに心血管病を予防する効果があるか否かを検証する。

2) 組織

運営委員会（学内医師 21 名を含む医師 39 名）、エンドポイント委員会（学外医師 3 名）、安全性委員会（学内医師 4 名）、サブスタディ委員会（学内医師 8 名）、論文執筆委員会（研究統括責任者ほか学内医師 3 名）

3) 試験方法

PROBE 法（前向き無作為オープンエンドポイント盲検化法）

※研究者及び患者は投与群か非投与群かを知っている。しかし、主治医が報告したエンドポイント（イベント）は、研究チームから独立して構成されるエンドポイント委員会において、イベント採択が決定される仕組みとなっている。なお、エンドポイント委員（3 名）には当該被験者がどちらの群に属するかは知らされていない。

4) 目標登録患者数 3,000 例

5) 患者割付け

登録患者は、コンピュータ処理によって無作為に、バルサルタン投与群または非投与群に割付けられる。

6) 経過観察

初期登録後、6 ヶ月、12 ヶ月、その後 6 ヶ月毎、最終来院時の登録患者の経過観察データを集積する。

7) 評価項目（エンドポイント）

- ア) 主要評価項目（一次エンドポイント）：心血管イベント発生と心血管死
- イ) 副次的評価項目（二次エンドポイント）：脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、心不全による入院、狭心症（新規、増悪）、解離性大動脈瘤、下肢閉塞性動脈硬化症等

8) 判断

バルサルタン投与群と非投与群毎にそれぞれ発生したイベント数に有意差が認められるか否かによって判断する。

9) 統計解析

研究チームから遮断された解析者が実施する。

3. 倫理委員会審査結果

本研究課題(受付番号 2896)は2001年11月5日の倫理委員会にて審査された結果、『修正を要する』と判断され、一旦差し戻しとなっている。その際の指摘事項は4点であり、研究統括責任者宛てに文書にて通知された。

内容は、①研究目的をより明確にすること ②患者の同意は全て文書で確認すること ③本学附属病院以外で実施する場合は、その施設の倫理委員会の承認を得ること ④研究課題を適切なものとするのであった。

一方、2001年当時は、国内他施設と同様に、本学内に利益相反委員会、臨床研究審査委員会はまだ設置されていなかった。

4. 実施された研究内容

研究者らは、2002年1月から本学の附属4病院の患者を中心に(他に本学関連病院の患者が含まれる)、患者本人から臨床研究への書面による同意を得たうえで患者登録を開始した。2004年11月末には目標の3,000例に達し、最終的に新患者登録は3,081例で打ち切った。経過観察はその後2005年12月まで継続し、その間、6ヶ月毎の経過観察データが集積された。経過観察データは、6ヶ月、12ヶ月、その後6ヶ月毎に42ヶ月まで集積された。

そして、2005年12月末に、研究者らは、「両群間のエンドポイント発生数に有意差が認められた」として本臨床研究を終了した。この間、被験者の同意の取り付け、登録患者のデータ収集、データ記入用紙の起票等、主治医として参加した医師の総数は約100名にのぼっている。

5. 研究成果

研究成果は、2006年4月頃に粗稿がまとめられ、最終的には2007年4月、英国の医学雑誌 Lancet 誌に掲載された。Lancet 論文において、エンドポイントに関する解析結果は、資料1「全エンドポイントの治療効果」の通り発表された。

Lancet 論文の本文中には、「バルサルタン投与群において、非投与群に比較して、心、脳、腎合併症から構成される複合一次エンドポイント発生率の低下が認められた。バルサルタンの投与による主な効果は、脳卒中、狭心症、心不全および解離性大動脈瘤の減少であった。」と記載されている。すなわち、Lancet 論文は、「バルサルタンは、

他の降圧剤より脳卒中、狭心症、心不全および解離性大動脈瘤の予防に有効である」
との結論が導き出されたことを報告している。

6. Jikei Heart Study の問題点

1) 研究実施計画と遂行の問題点

2001年10月研究実施計画書が作成され、倫理委員会に提出され審査を受けている。2004年には Cardiovascular Drugs and Therapy 2004;18:305-9 に Trial Design 「JIKEI HEART Study -A Morbi-Mortality and Remodeling Study with Valsartan in Japanese Patients with Hypertension and Cardiovascular Disease」 として掲載されている。患者情報登録の開始とともに運営委員会、安全性委員会、エンドポイント委員会の設置は計画通りに行われていた。しかしながら、これら委員会の議事録は見当たらず、具体的に委員会の運営状況を把握することは出来なかった。議事録が作成されたのか、保管されていなかったのかも明らかではなかった。

患者に発症したイベントのうち、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、狭心症において、イベント登録の基準が統一されていなかったことが判明している。倫理委員会に提出された当初の計画書では心不全のみに入院要件が付加されていた。Trial Design 論文では全てのイベントに入院要件の記載はなかった。しかし Lancet 論文では上記4種類のイベントの報告基準に入院要件が付記されていた。登録基準が異なる理由は明らかではない。B医師は、イベントに関係する事例はできる限り多く報告し、症状の重さ等をもとにエンドポイント委員会が採択するか否かを判断するものと理解していた。

このイベント登録要件の曖昧さ、変更があった場合の周知と対応が不明であり、このことが以下の項4.2)で述べるイベント報告の問題発生の原因となっている。

2) データ管理及び解析の問題点 (資料 2-1:「データの流れ(計画)」と 2-2:「データの流れ(実際)」)

研究実施計画書によれば、データ管理・解析は次のとおり行われることになっていた。

- (1) 本研究に参加した約100名の医師が、患者カルテに基づき、運営委員会が準備したデータ記入用紙 [A票=初期登録用紙、B票=開始時検査結果報告用紙、

C票=イベント（エンドポイント）報告用紙、D票=中止・脱落等報告用紙、E票=6ヶ月毎の経過観察検査結果報告用紙]に手書きで記入する。

- (2) 記入された用紙は、研究チームが雇用したデータ入力担当者を集める。
- (3) データ入力担当者が循環器内科等に設置されたパソコン端末からデータセンターのWeb入力画面にアクセスし、記入された用紙に基づいて入力する。
- (4) データセンターが群の割り付けを行い、データ入力担当者は患者カルテに割り付けられた群の表記シールを添付する。
- (5) 入力された患者の電子データは、研究終了時までデータセンターにて管理、保管される。
- (6) データセンターは定期的に患者データの集計結果をエクセル・データとして整理し、データマネジメント（医局内試験事務局）にフロッピーディスクに収めて送付して報告する。
- (7) 統計に用いられるデータは、入力ミスと考えられるデータ、欠測値の再調査（データクリーニング）の後、データマネジメント担当者または運営委員会を通じて独立した統計解析担当者に提供される。
- (8) 独立した統計解析機関がデータの解析を行う。

(1) から (6) については、ほぼそのとおりに行われていたが、問題は、統計解析が研究チームから独立した機関ではなく、ノバルティス社の社員Aによって行われていたことである。しかも、A社員は、データクリーニングにも関わり、さらに運営委員会やエンドポイント委員会にも深く関わっており、統計解析のためのデータを、データ管理会社の神戸CNS社から直接入手していた可能性が高い。

エンドポイント委員会は3名の本臨床研究とは無関係の学外医師によって構成されており、会議の開催通知は研究統括責任者あるいは運営委員会の名前で発信されていた。B医師を含む研究チームの医師達は会議に同席していなかったが、A社員は、事務的業務を含めて進行に深く関与していた。

エンドポイント委員からイベント報告の内容について再確認が求められたことがあったと窺われるが、会議の議事録は発見されず、イベント判定作業を行った症例の数、内容は不明である。この最終判定結果がどのように管理されたかも不明である。

この委員会は学会に合わせて少なくとも5回は開催されており、委員に対する報酬や交通費を支払った形跡はなかった。

3) Lancet 論文中データの再解析

調査委員会は、まず Lancet 論文作成に用いられた最終統計用データをもとに、他学の統計専門家に委託して再解析を行った。その結果、Lancet 論文中の表 1 (患者背景)、表 2 (ベースライン時の治療薬)、表 3 (両群における試験期間中の患者特性)、図 3 (全エンドポイントの治療効果) 及び図 4 (一次エンドポイント累積発生率) の数値は再解析結果とほぼ一致した。(資料 3 : 外部委託統計結果)

4) カルテと大学保有データの照合

4.1) 血圧値データの正確性

初回登録時の血圧値について、最終統計用データと大学保有データ①(671 名分)の比較を行った結果、収縮期の血圧値において 86 件 (12.8%) の不一致が見られた。一方、大学保有データ①と附属 4 病院及び研究参加病院で照合可能であったカルテ (528 名) とを照合したところ、大学保有データ①はカルテ記載値と一致することが確認された。

最終統計用データは、収縮期血圧において 130 mmHg に近づくようにいずれも 10 の位の値が増減されていた。その操作の頻度は二群間で差はなく、プラスにもマイナスにもほぼ同等に修正しているため、平均値に差はなく標準偏差値のみが小さくなっている。すなわち、最終統計用データの血圧値の一部は何者かがデータ操作したものと考えられるが、この操作の意味は不明である。(資料 4 : 試験期間中の血圧値)

さらに、大学保有データ①とデータ内容に齟齬のない大学保有データ②3,081 名分と最終統計用データとの照合結果を資料 5 : 血圧値分布に示した。血圧値を見ると 6、12、24、48 カ月、最終観察時においても初回時よりは少ない頻度ではあるが、数値の不一致が見られた。

調査委員会としては、患者データを送付しただけの医師達は、そもそも自身の患者データ以外のデータにアクセスすることは不可能であったため、医師達がデータ操作に関与した可能性は低く、統計解析段階において血圧値のデータ操作がなされたものと判断している。

4.2) イベント（エンドポイント）データの正確性

(1) 中間報告書内容（概略）

調査委員会が入手した最終統計用データには、氏名やカルテ番号など患者特定のための情報は存在しなかったが、管理番号（登録順に付したと思われる番号）と医師の登録番号が存在したため、これらの情報を基に大学保有データ①671名の患者を特定し、そのうち、本学附属4病院および本研究に参加した病院にて528名分のカルテを抽出することができた。

その上で、最終統計用データにあった47件のイベントについて、カルテの記載内容と照合した結果、該当患者のカルテには、いずれも概ね同じ内容のイベント情報が記載されていた。一方、カルテにはイベントに該当する事項の記載があるにもかかわらず、最終統計用データにイベントとして採用されていない事例が7件あった。その内訳は、バルサルタン投与群4件、非投与群3件であり、調査委員会で個々にその原因を検討したが、明確な原因は不明であった。そのため、2013年7月30日の中間報告書ではイベントデータについてデータ操作があったと判断することはできないとした。

(2) 追加調査結果

イベントデータの正確性は論文の結論を導く上で重要であるが、中間報告書の時点ではイベントの調査対象症例が少なく、かつ研究開始初期の患者データに偏っていたこと、調査に費やせた時間が十分ではなかったことから追加調査を行った。

新たに入手できた、神戸CNS社より医局に送られていた集計データのうち、研究最終時期に近い2006年1月時点の大学保有データ③、論文作成に用いられたと考えられる大学保有データ④のイベントデータを検証した結果、以下の内容が確認された。

大学保有データ③は、医師が起票したC票（イベント報告用紙）のデータ数を意味し、サーバへの入力結果をデータセンターから大学のデータマネジメント担当者に月毎に報告されたデータを指す。これによると医師のイベントの報告は計833件（バルサルタン群229件、非バルサルタン群604件）であった。その報告状況を医師別にみると、バルサルタン群、非バルサルタン群に分けた報告数、報告分布は様ではなかった。当然ながら入力患者数の多い医師にイベント報告が多く、非バルサルタン群に60%以上の報告が見られた医師は、複数名認められた。B医師は約70%と偏りは大きいものの、同水準の偏りが見られる医師は他にも認められた。その他の医師も医師単

位では偏りは見られるものの、イベント報告割合の平均は、バルサルタン群 47%に対し、非バルサルタン群 53%であった。

833 件のイベント報告は、その後エンドポイント委員会にて採否が決定されているが、この審査過程及び結果を知る資料はない。また、その結果がどのような経路で A 社員に渡ったかに関しても、一切確認できなかった。

大学保有データ④は、データクリーニング等を経て最終的に統計解析、論文作成に用いられたと考えられるデータである。このデータは論文が掲載された以降、A 社員が保有していたが、2012 年 7 月、B 医師の要望により A 社員から返却された。

この大学保有データ④のイベントを登録医師別に調査したところ、このデータにおいてもバルサルタン群、非バルサルタン群のイベント分布は、一様の傾向ではなく、医師によりある程度の偏りが認められた。そのなかで、B 医師の偏りは大きく、その値はバルサルタン群 9 件に対し、非バルサルタン群が 90 件であり、この件数を研究全体のイベント数で見ると、バルサルタン群では 93 件の 9.6%であるのに対し、非バルサルタン群では 174 件の 51.7%と半分を占めるものであった。B 医師を除く参加医師らのイベント数はバルサルタン群 84 件に対し、非バルサルタン群 84 件であり、両群のイベント数に差はなく、この結果からは Lancet 論文の結論は導けないこととなる。

この点に関して、B 医師は、「自分としては、最終的なイベント採択の権限はエンドポイント委員会にあるので、イベントと思われる症状があった場合は全て C 票を提出しただけである。偏っているといわれても自らには思い当たることは何もない。」と述べている。

研究チームの医師によって報告されたイベントにおける偏りより、エンドポイント委員会が採択したとするイベントにおける偏りが拡大している結果となっているが、エンドポイント委員会においてイベントデータがどのように採択され、統計解析に至ったのか、その経過等は不明である。

(3) 株式会社ジェービーエスによるカルテ調査 (資料 6 : Jikei Heart Study の被験者の診療記録等の確認作業結果)

論文作成に用いられたと考えられる大学保有データ④から、2 件以上のイベント採択があった医師による登録患者で、カルテ検証が可能である 422 名分を抽出し、第三者機関 (株式会社ジェービーエス) にイベントの有無、虚偽記載などの確認作業を委託した。その結果、イベントありの患者カルテ (128 名) の調査ではイベント 153 件

のうち、イベント内容に疑問があった例が 74 件であり、内訳としてバルサルタン群 11 件、非バルサルタン群 63 件であったとの報告を受けた。内、バルサルタン群 2 件、非バルサルタン群 8 件は調査委員会が確認し、イベントとしては認められないと判断した。残りはイベントとしてカルテからは読みとれるが、基準を満たさないものと判断した。それは Lancet 論文では、入院治療がイベント採択の条件になっているにもかかわらず、入院が確認できないことがほぼ全例に共通する理由であった。また、脳卒中のイベント報告で見られた疑義にはラクナ梗塞の報告が多く、(調査委員会では梗塞としては認めないとして調査) ラクナ梗塞を梗塞として採用するのか除外するのかの基準が報告者に委ねられた可能性が窺われた。

また、イベントは患者に起こった最初のイベントのみを採用する旨が Trial Design 論文、Lancet 論文に記載されている。しかしながら、同一患者で 2~3 種類のイベントの登録がなされた例が 26 名に認められた。医師が C 票を起票してイベント報告する段階における同一患者の複数報告入力、サーバデータを整理し統計解析を行う段階の複数データのチェック漏れなど、各工程における登録基準の徹底が不十分であった可能性が考えられ、その原因を特定することはできなかった。

(4) イベントデータの信憑性

これらの事実から、医師・患者の双方にとって客観性のあるハードエンドポイントではなく、主観性が混じることで厳密な判定が難しいソフトエンドポイントをイベントとして採用したこと、加えてイベントの定義・報告基準がはっきりとしていなかったことが、個々の研究者の報告頻度・内容に不確実性を生んだものと考えられる。特にイベントは広く報告することが重要で、採択はエンドポイント委員会の判断に任せると考えた B 医師のイベント報告が結果としてエンドポイント委員会に多く採択され、最終データとして非バルサルタン群に不利に働く結果を導いていた。

個々のイベント報告以降、イベント確定までの過程において、どのように判定・採択され、最終データとして論文の結論を導くうえで如何に扱われたかは、以下の理由で明らかではない。

- ① B 医師を含め、医師が記載し、報告に用いたイベント報告用紙 C 票による確認ができないこと
- ② エンドポイント委員会に提出された資料に工作の可能性が考えられること
- ③ イベントの採択を決定したエンドポイント委員会の結果資料が存在しないこと

④エンドポイント委員会による判定後のイベントデータの取り扱いが不明であること

⑤研究計画書と異なり同一患者での複数回のイベント報告、入院要件の変更があったこと

⑥不正確な⑤に示した事例報告に対し、最終の統計解析段階で、イベント登録要件に照らして修正がなされた形跡がないこと

(5) 治療への影響について

研究結果をカルテの記載内容から裏付け調査を行い、適切な治療が行われていたかを客観的に検証するため、第三者機関（株式会社ジェービーエス）にカルテ調査を委託した。

カルテ調査対象（イベント採択が複数以上見られた医師らの登録患者）となった422名中「イベントなし」とされた294名の調査では、研究期間中にイベント報告漏れと思われる事象が15件（バルサルタン群8件、非バルサルタン群7件）あった。調査委員会にて再確認の結果、バルサルタン群の6件、非バルサルタン群5件は報告漏れとしたが、他の4件は今回の研究で報告する内容のイベントではないが2件、参加患者ではない可能性が1件、群の間違いが1件と判断した。報告漏れが少し多かったという印象を受けるが、結果に影響を及ぼす比率ではなかった。

さらに、患者に不利益がなかったか、特にイベントがあるにもかかわらず、適切な治療がなされていなかった事実はないかを422名のカルテで第三者機関が確認したが、その事実はなかった。その根拠は、イベント報告漏れと判断した11名は全て入院が確認され、適切な治療がなされていたこと、一方イベント報告がありながら報告に疑問がもたれた全患者は外来での処方等にて適切に対応され、必要のない入院等の過剰診療が行われた形跡がなかったことである。

5) 研究統括責任者に関する問題点

今回の調査結果から、B医師は研究開始時よりA社員への依存度が高く、各種委員会の運営、人員確保及び情報管理等において、研究計画に沿った統括的責任を果たせていなかったと判断した。特に、B医師はA社員のエンドポイント委員会を含めた委員会への関与を知り得たにもかかわらず、統計解析を任せたことは、PROBE法の適用にかかる重要な問題である。加えて、A社員がノバルティス社の社員である事実を知

った以降も依存を続け、Lancet 論文においてA社員を大阪市立大学統計解析グループ所属と記述したことは不適切であった。

次の問題として、B医師のイベント報告が他の参加医師と比較すると非常に頻度が高く、かつ大きな偏りが見られたことが挙げられる。捏造、虚偽報告があったと断定はできないものの、定義・条件を十分に満たさないイベント報告が非バルサルタン群に多く見られたことは、割り付け群を各医師が知っているという PROBE 法の特徴が影響を及ぼした結果と考えざるを得ない。研究を統括し、厳粛に研究を指導する立場にあるべき研究統括責任者が研究計画作成時以降に曖昧な報告基準を検証せず、多くの報告をした事実は、エンドポイント委員会が採択の判定を判断すると考えていたとしても問題であったと考える。

イベントとして最終的な認定、データ管理、統計解析の過程には、他者が関与できる構図になっており、B医師の非バルサルタン群におけるイベント報告が多く採用されるように意図的操作がなされた可能性も存在し、不適切なデータから誤った結論が導かれていると考える。結局、研究計画の不備・遂行過程の管理不足によって導かれた論文の誤った結論がノバルティス社の降圧剤バルサルタンの販売促進に利用されたことは周知の事実であり、その点も加えて本研究におけるB医師の研究統括責任者としての責任は大きいと考える。

6) 統計解析担当者の問題点

患者データの統計解析は、独立解析機関として大阪市立大学非常勤講師の肩書きを使うノバルティス社A社員関与のもとで行われた。医師らは、これらの統計解析には関与しておらず、A社員から届けられた解析結果を所与のものとして受領していた。医師らにとって、患者データの統計解析の過程はブラックボックスになっており、解析のために用いられたデータもサブ解析の必要性から要求するまで、A社員から提供はなかったという事実は全ての研究者の共通した説明であった。

調査委員会では、Lancet 論文に掲載されている表及び図もA社員から研究者らに提供されたものであって、論文を執筆した論文執筆委員会のメンバーが作成したのではないと判断していた。このため、調査委員会では、早くからノバルティス社に対して本研究のデータ解析を担当したA社員に事情聴取に協力するよう要請した。しかし、ノバルティス社は、A社員はすでに退職しており、本人は調査に応じられないとの意

向を示しているため、同社としてもこれ以上の協力はできないと回答し、A社員からの事情聴取は実現していなかった。その後、2013年7月下旬に至り、同社からA社員との面談を準備するとの連絡があり、7月末にA社員との面談が実現した。

調査委員長らの質問に対し、A社員が供述した要旨は次の通りである。

(1) Lancet 論文の末尾に Statistics analysis organization として自分の名前が大阪市立大学の名称とともに記載され、論文中には「データ解析は大阪市立大学統計解析グループが担当した」とあるが、自分が責任ある立場で本論文の解析を行ったことはない。事実と異なる記載に関してB医師に抗議したことがある。

(2) データ解析を行ったのは医局の医師らである。ただし、自分が時々医局に呼ばれ、医師ら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。何より、自分は英語ができない。自分が本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B医師らに提供したこともない。

(4) データセンターである神戸CNS社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社から入手したことはない。B医師らから患者データを提供されたことはあるが、これは解析の手伝いをするために一時的に短期間預かったものであり、データ内容も包括的なものではなく断片的なものであった。

(6) 血圧値データに人為的な操作があったということだが、思い当たることはなく、自分は関与していない。

以上の供述に対し、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、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について説明を求めると、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。そして、A社員は最後まで、自らデータ解析を行ったことを認めることはなかった。

しかし、研究統括責任者以下、研究にかかわった多くの医師は、口をそろえて、「データ解析はA社員が行った。データ解析は独立して統計解析者が行うものと理解しており、また、大規模研究の場合、統計学の極めて高度な知識が要求されることもあり、自分達がデータ解析を行ったことはない」と述べている。また、上記報告書以外にも

A社員が論文のドラフトを読みコメントしている資料など、A社員がデータ解析に関与した事実を認めるに足り得る証拠資料が多数存在していることから、本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と思われ、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。

以上の通り、本研究においては、データの統計解析のすべてがノバルティス社のA社員の関与の下で行われていた点、さらに先に述べたようにエンドポイント委員会を含む各種委員会において、A社員が中心的業務を行っていた点で重大な利益相反の問題を引き起こしている。特に、バルサルタンの効能を判断する最も重要な患者データの統計解析を、バルサルタンの販売会社であるノバルティス社の現職社員が行い、研究成果にその身分を明示しないことは、明らかに不公正といわざるをえない。

この点に関して、Lancet 論文には、「データ解析は大阪市立大学統計解析グループが担当したが、本グループは本試験実施グループ及び基金提供者とは独立していた」また、「基金提供者は、試験計画、データ回収、データ解析、データ解釈及び報告書作成には関与しなかった」と記述されている。しかし、これら記述中の「基金提供者」がノバルティス社をさしていることは明らかである。A社員の関与の下で、患者データの統計解析や論文中に掲載されている図表の作成が行われた事実を照らし、これら論文中の記述は虚偽であることが明白である。

7) 奨学寄附金

2002年から2007年までの6年間で合計1億8,770万円の奨学寄付金が提供されていた。

これらの奨学寄附金は、本学の財務部を経由して正規の手続を経て循環器内科に提供されており、本学の財務部による内部監査、ならびに外部の会計監査を受けている。使途は、診療機器その他研究に必要な機器等の購入費用、研究・教育のための人件費・外注費など適切な目的に充てられており、個人的流用など不適切な使用はなかった。

しかし、奨学寄附金の一部が今回の Jikei Heart Study のために使用されたことは否定できない。そもそも、特定の薬の効能に関する臨床研究を行うことに関連して、当該薬剤の販売会社から多額の奨学寄附金を受けること自体が、利益相反の問題をはらんでいる。しかし、研究論文中に奨学寄附金を受けている事実を明らかにし、奨学寄附金を受領することにより臨床研究の客観性・正当性が損なわれることがない限り、

産学連携の見地から不適切なものではないと考えられる。

本研究の成果である Lancet 論文において、Conflict of interest statement で著者らがノバルティス社から講演料を受領していること、Acknowledgments で著者らが同社から使途が指定されていない奨学寄附金を受領していることがそれぞれ明記されており、本研究は奨学寄附金使用規定からは逸脱せず、奨学寄附金に関しては当時の利益相反ルールにも違反するものではないと考えられる。

IV Lancet 論文の評価

Jikei Heart Study 及びその研究成果である Lancet 論文において、採用された患者のイベント報告はその頻度において偏りが見られ、しかも非バルサルタン群に偏って採用がなされていたこと、イベント採択の過程が不明瞭であること、採択イベントに報告条件を満たしていないものが多く存在すること、他方、論文中の患者の血圧値データは、カルテの記載と異なるものが相当数あり、データが操作されていたと考えられることから、バルサルタンが、他の降圧剤と比較して脳卒中、狭心症、心不全及び解離性大動脈瘤の予防に有効であるとする本論文の結論部分の正当性はない。

さらには、Lancet 論文中には、研究の重要な要素であるデータ解析の過程に関して、ノバルティス社の現職社員が関与していたことが伏せられており、かつ、事実と異なる記載がある。

新たなイベント報告に関する問題が確認される前の中間報告書の時点で、すでに調査委員会としては、Lancet 論文には科学論文として重大な欠陥があり、信頼性を欠くものと判断し、撤回を要請した。

V Lancet 論文、サブ解析論文の撤回

2013年7月31日、調査委員会から中間報告の要約版を Lancet 誌に提出した。サブ解析論文も同様の問題があり、Lancet 論文と同じ対応が必要であるとの判断がなされたため、サブ解析論文が掲載された J Hypertension 誌に対し、調査委員会から同じ要約版を提出した。サブ解析論文は下記の一編であり、計画されていたその他のサブ解析は研究者らがデータの提供を A 社員に求めたが、提供されなかった為、解析は行わ

れなかった。

中間報告結果ではあるものの、その時点で判明した事実をもって以下の論文は撤回された。

- 1) 2013年9月6日付で撤回がLancet誌に掲載された。

「Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. 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; 369: 1431-1439.」
(該当論文)

- 2) 2013年11月号にてサブ解析論文の撤回がJ Hypertensionに掲載された。

「Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K, Taniguchi I, Tada N, Yoshimura M, et al. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertension 2010; 28:1150-1157.」(該当論文)

- 3) 上項1)の要約記事も同時に撤回の掲載がされた。

「Shimizu M, Yoshida H, Ikewaki K, Taniguchi I, Yoshimura M, Rosano G et al. Protective effect of valsartan for stroke in Japanese subjects: an analysis of Jikei Heart Study. J Hypertension 2011; 29 (Suppl. A) Abstract PP. 37233,

VI 東京慈恵会医科大学における臨床研究実施の流れ

—Jikei Heart Studyの当時の問題点と現在(2014年12月時点)の比較—

当時(2001年)、本学においては倫理委員会による審査は正常に機能していたと判断できるが、2003年「臨床研究に関する倫理指針」の告示前であり、多くの他施設と同様、利益相反に関する規定は設けられていなかった。研究遂行状況をモニタリングするチェック機能はなく、性善説のもと研究責任者に管理・運営が委ねられていた。また、研究計画の策定に関するガイドライン等も規定されておらず、臨床研究を実施する上で必要な知識を修得するための教育研修受講の義務化、および申請された研究計画を精査するための事前審査制度は確立されていなかった。

すなわち、当時は各研究者から申請された研究計画に対しては倫理委員会で審議さ

れるのみで、研究実施後に研究が適切に行われているか否かをチェックする体制はなく、現在ほどの厳格な審査体制は整備されていなかった。

その後、2009年には利益相反ポリシー、利益相反管理規定等を策定し、臨床研究に
関与する研究者については利益相反に関する自己申告を求め、これらを審査している。
更に、研究計画を立案する過程から倫理委員会を中心として研究者をサポートし、研
究開始後は臨床研究審査委員会を中心としてその経過を追っており、終止、利益相反
管理委員会が研究者の利益相反状況を適切に管理している。

以上のように、本学のみならず全国的にも、研究に対する意識は、当時と現在では
大きく異なっていた。

現状での臨床研究推進のフロー

1) 臨床研究の発案

個々の研究者が研究課題を発案し、所属部署や研究グループの協力者と検討を
重ねて企画している。

2) 研究実施計画書作成

研究者が学内外から協力者を募り、研究実施計画書作成を行っている。本学に
は研究実施計画書作成を支援・代行する部門は存在しないが、採用すべき統計
解析方法等に関して相談があれば、学内の臨床研究支援センター(2014年4月
以降)、臨床疫学研究室または分子疫学研究室で指導・協力する体制をとって
いる。ただし、人材的には決して充足されているとはいえず、かつ、研究者と
の独立性の担保に関しても十分ではないため、今後の検討課題となっている。

3) 本学では、研究者が安全かつ適切に研究を遂行するため、ヒトを対象とした医
学研究を実施する場合には以下の委員会に申請を行い、多角的な審査を受ける
ことを要件としている。一方、各委員会では、研究計画の審査のほか、各研究
者が安全かつ適切に研究を遂行できるための取り組みを実施している。

① 倫理委員会

倫理委員会は研究の多様性、十分な審議を行うため本年4月より第1倫理委
員会(侵襲を伴う介入研究を主な対象とする)、第2倫理委員会(第1倫理委
員会の審査対象外)に分けられている。

- ・ 申請された研究の科学性、公益性、妥当性ならびに被験者の安全性について

審査する。

- ・ 「倫理委員会ガイドライン」を学内に公開しており、研究者が各書類のサンプルを自由に閲覧することができるようにしている。
- ・ 「倫理委員会手順書」をインターネット上に公開し、申請の仕方や手順、審査過程に至るまで明確にしている。
- ・ 「倫理委員会講習会」を年に3回実施し、研究者に受講を義務付け、医学研究の啓蒙活動を行っている。
- ・ 倫理委員による「事前審査制度」により、申請された研究に対してアドバイスをを行っている。

② 利益相反管理委員会

- ・ 研究者からの開示情報に基づき、利益相反状況を審査している。
- ・ 「利益相反マネジメントポリシー」及び「規程および細則」を学内外に公表し、研究者が自由に閲覧することができるようにしている。

③ 臨床研究審査委員会

- ・ 倫理委員会で承認された研究が申請された施設内で実施可能か、安全に研究が実施できる体制か、患者費用負担等が適切かについて審査している。
- ・ 「臨床研究審査委員会のガイドライン」を公開している。

このように、研究者には研究の実施申請の前段階で必要な情報を提供できる仕組みが構築されており、安全かつ適切な研究の実施を推進している。これに則り、研究者は大学が定めたフローに従って申請書類を作成し、次の各段階の手続きを経た上で研究を開始する。

イ) Step1 利益相反管理委員会への申請

利益相反管理委員会にて利益相反状況を審査する。

ロ) Step2 倫理委員会への申請

倫理委員会のガイドラインに基づき、申請書、研究計画書、同意説明書、同意書を作成し、倫理委員会事務局に提出する。

委員会では事前審査により、審査の結果と指摘事項を研究者にフィードバックし、指摘のあった箇所を訂正した資料を倫理委員会に再提出させ、本審査にて審査を行う。同時に、利益相反管理委員会の審査結果が倫理委員会に報告され、これを踏まえて倫理委員会で審査が行われる。

ハ) Step3 臨床研究審査委員会への申請

研究者は臨床研究審査委員会へ所定の書式を提出し、所定の期日までに申請を行う。審査結果は、臨床研究審査委員会の合議で決定され、病院長への報告を経て申請者に結果通知書が交付される。これらの手続きにより、研究が開始される。

4) 倫理委員会及び臨床研究審査委員会で承認された研究であっても、研究終了時まで定期的にモニタリングが実施されている。研究者は、定期的な各委員会への報告義務を負う。これにより、各委員会では研究が適正に遂行されているか実施状況を適宜把握できる運用となっている。

① 倫理委員会（年1回）、臨床研究審査委員会（月1回）

- ・ 定期的に上記委員会に実施状況報告書を提出させ、実施件数、トラブルの発生の有無、有害事象の有無、実施状況を把握している。
- ・ 研究計画に変更が生じた場合には、変更申請の提出を義務付けている。

② 利益相反管理委員会

- ・ 申告基準に達するなどの変更が生じた場合、追加・変更の申告を義務付けている。

尚、研究終了時には、研究者は倫理委員会および臨床研究審査委員会に終了報告書を提出し、各委員会が終了報告書を管理している。

5) データ整理から論文作成過程

大規模臨床研究では、運営委員会をはじめ各委員会を組織し、研究を遂行する体制を整え、研究チームの責任にて実施されている。つまり、データ管理、統計解析の施行、委託は個々の研究者の責任で行われているのが実態であり、大学として担当する部門は整備されていない状況である。ただし、この点に関しては以前から問題とされており、2013年より臨床研究支援センター設置に関する検討が開始され、2014年4月に設置され活動を開始している。

6) データの管理と保存

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて、本学は、データの保管に関する手順書を作成し、当該手順書に従って、臨床研究に係る人体から取得されたデータ等が適切に保管されるよう必要な監督を行う方針としている。

審査体制等の比較表

| | 2014年現在 | 2001年当時 |
|---------------|---|--|
| 審査体制 | 倫理委員会 利益相反管理委員会 臨床研究審査委員会 | 倫理委員会 |
| 倫理委員会 審査方法 | 事前審査制度 | |
| 倫理委員会 教育研修 | 年に3回の講習およびe-learning | |
| 規程等 | 倫理委員会規程 倫理委員会細則 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査 会内規 ヒト幹細胞臨床研究審査会内規 倫理委員会手順書 倫理委員会ガイドライン 利益相反マネジメントポリシー 利益相反管理規程 利益相反管理規程細則 利益相反ガイドライン 臨床研究実施規程 臨床研究審査委員会規程 臨床研究審査会ガイドライン | 倫理委員会規程 倫理委員会細則 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査 会内規 |

Ⅶ 今後の大学の取り組み

今回、このような問題が発生した事態を深く反省し、再発を防止するため、最終管理責任者である学長の方針のもと、臨床研究における現状の手順を見直し、今後の対策として以下の点について再構築を進める必要がある。また、文部科学大臣決定の「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」2015年4月施

行予定を基に不十分と思われる事項は早急に対応することが求められる。

1. 臨床研究及び医学研究倫理の教育の充実と研究推進体制の強化

学長を最高管理責任者として適正な研究推進のための体制を構築する。そのために、「研究倫理推進センター」と「研究適正化特別委員会(仮称)」の2つの組織を2015年4月を目途に新設した上で、これらを学長の直轄指揮下に置き、研究推進の組織体系を整える。

「研究倫理推進センター」では、副学長をセンター長とし、本学医学部および大学院において、臨床研究及び医学研究倫理に関する教育の更なる充実を図り、医学研究を適切に遂行できる人材の育成に努める。

また、「研究適正化特別委員会(仮称)」は、学外有識者を招聘し、学内教職員の委員とともに、本学における適正な研究を推進する組織とする。

2. 科学研究行動規範の制定

「研究倫理推進センター」設置後に、科学研究行動に関する規範・行動指針として「科学研究行動規範」を策定し、研究に従事するすべての者に周知徹底を図る。

3. 研究主任者認定制度 (2014年9月開設)

研究遂行能力および実施環境等の審査によって研究主任者として認定する「研究主任者認定制度」を大学独自に開始した。公的研究費の適正な申請・使用に係るファカルティ・ディベロップメントの受講実績等を審査項目とし、認定後も毎年度の受講を必須条件としている。

4. 臨床研究支援センターの設置 (2014年4月開設)

本学にて臨床研究が適切に実施されているか否かを管理する部門として、臨床研究支援センターの設置が望まれ、2014年4月に設置した。同センターには以下の部門を設置して、臨床研究の実施・支援体制を改善・充実を図っていく計画であり、要員確保等の準備が整った部門から順次着実な対応が求められる。

1) 教育部門

本年2月より臨床試験セミナーが随時開催されている。これまで5回開催され、

内容は生物統計、利益相反、臨床試験の信頼性の確保と、内容は多岐にわたる。
また、臨床研究に関する大学院公開講義も行われている。今後もこれらセミナーにより臨床研究に関する科学・倫理・規制の教育を行う

2) モニタリング部門

臨床研究支援センタースタッフによりモニタリングを行う。臨床研究コーディネーターを増員し、モニタリングに従事させる。

モニタリングにより、臨床研究の品質と信頼性を確保する。

3) 統計解析部門

本年7月より生物統計家を招聘した。現在、統計解析の相談、実施を開始している。

4) プロトコール作成支援部門

介入試験の標準的なプロトコールの雛形は掲載されている。現在、代表的な疾患についてプロトコールの雛形を作成しており、逐次掲載していく。

また、個別の研究については、相談・支援を行っている。

5) 実施支援部門

① 附属病院治験センターに在籍する臨床研究コーディネーターは主に治験の支援を行っているが、今後、治験以外の臨床研究の支援も充実させる。

② 登録・割り付け

登録・割付けを自動的に行う IT システムがないので、割付表を臨床研究支援センターで作成し、これを被験者登録に関わらない研究者に渡す方式を当面は採用する。

6) データマネジメント部門

臨床研究の科学的な質の担保とデータの信頼性を確保するためには、データマネジメントが重要な役割を担うため、データマネージャーを配置する。

7) 監査部門

臨床研究支援センターとは組織上独立した位置付けとして監査部門を設置し、モニタリング等が適切に行われているか否かを監査することにより、臨床研究の科学的な質とデータの信頼性を確保する。

5. 対策の進捗状況の検証

外部委員を中心とした検証委員会を新たに設置し、以上の対策が適切に運営され、かつ、有効に機能しているか適宜検証する。

VIII 終わりに

このような事態を招いた本学としての責任は重く、十分に反省するとともに、全ての研究者は研究の意義と責任を十分に自覚し、着実に再発防止策を実行しながら、社会に貢献しうる研究成果を積み重ねていく必要がある。そして、今後は医学研究倫理に関する教育の更なる充実を図り、安定的かつ持続的に適切な研究を遂行する学内体制の構築に努め、失われた信頼を回復することが重要課題である。

以上