

平成 29 年 11 月 22 日

「NAGOYA HEART Study」に関する追加調査について

I 調査事項等

I-1. 経緯

NAGOYA HEART Study (NHS, 名古屋大学医学部附属病院が行った降圧剤「ディオバン」の大規模臨床試験) に関する論文については、平成 26 年 12 月 16 日に名古屋大学公正研究委員会 (以下「公正研究委員会」という。) が研究論文について恣意的なデータの不正操作はないと結論づけ、心不全の定義に関して論文中のイベントの定義を臨床研究計画書に従って訂正すべきであることを研究責任者に勧告していた。

平成 28 年 6 月 24 日に、学外より「NHS に関する論文が、名大公正研究委員会の勧告に従った修正がなされていない」旨の指摘があった。具体的には、勧告では定義を臨床研究計画書 (心不全の発症/悪化による入院、悪化による追加治療) に従って訂正することとされていたのに、イベントの定義は、「admission because of heart failure (心不全による入院)」のまま修正されず、「4 例の入院していないことが分かった心不全は、個人的理由で入院を拒否して追加の治療を外来で受けた」と論文に加筆したのみであるとの指摘であった。

この指摘を受けて平成 28 年 7 月 7 日より、公正研究委員会による調査を開始した。その後、平成 28 年 9 月 27 日付けで、学外から別途「修正論文では 4 例とも入院拒否と記載されているが、このうち拒否されたのは 2 例だけではないか」との指摘があった。

公正研究委員会は、平成 28 年 11 月に調査専門委員会を設置し、前回の公正研究委員会の結論にとらわれず専門家による視点に基づく審議を委嘱した。平成 29 年 8 月 22 日に調査専門委員会より報告を受け、公正研究委員会にて審議を行った。(公正研究委員会の開催状況は次のとおり。)

公正研究委員会開催経過

- ・ 第 1 回 (平成 28 年 7 月 7 日)
指摘事項の情報共有等
- ・ 第 2 回 (平成 28 年 7 月 12 日)
今後の調査の進め方の検討
- ・ 第 3 回 (平成 28 年 8 月 4 日)
エンドポイント委員会委員長、研究責任者からのヒアリング
- ・ 第 4 回 (平成 28 年 9 月 29 日)
研究責任者からのヒアリング、今後の進め方の検討
- ・ 第 5 回 (平成 28 年 10 月 24 日)
調査専門委員会の設置と委嘱内容の決定
- ・ 第 6 回 (平成 29 年 8 月 22 日)
調査専門委員会からの報告、判定の審議
- ・ 第 7 回 (平成 29 年 11 月 17 日)

公正研究委員会判定の確定

調査専門委員会開催経過

- ・ 第1回（平成28年11月10日）
これまでの経緯や委員会の役割の確認、今後の進め方の検討等
- ・ 第2回（平成28年12月12日）
入院拒否事例等の検証その他の調査事項の審議等
- ・ 第3回（平成28年12月22日）
研究責任者及び研究事務局代表からのヒアリング等
- ・ 第4回（平成29年1月10日）
EPC委員長からのヒアリング、再発防止方策等の検討
- ・ 第5回委員会（平成29年1月24日）
これまでの調査結果に関する論点整理
- ・ 第6回（平成29年2月7日）
調査結果原案の審議等
- ・ 第7回（平成29年4月10日）
調査結果原案の再審議
- ・ 第8回（平成29年4月27日）
調査結果原案の再審議
- ・ 第9回（平成29年5月10日）
調査結果原案の再審議
- ・ 第10回（平成29年7月18日）
調査結果原案の再審議

II 調査方法

専門調査委員会による調査は、以下の手法により実施した。

- ・ 本案件に対する過去の調査のレビュー
- ・ 5症例に対する診療録の調査
- ・ 関係者へのヒアリング
- ・ 研究責任者に対する文書による質問
- ・ 東京地検押収資料の閲覧

III 調査結果

III-1. 修正論文において入院拒否とされた心不全イベントを有する4症例の調査

先端医療振興財団臨床研究情報センター(以下「TRI」という。)はNHSの全登録症例1,150例中総数438症例の調査を行い、平成25年11月29日に名大病院の141症例の報告を、平成26年7月31日に17施設297例の報告を行った。TRIは「心不全による入院」と判断された18症例中4症例が実際には入院していないこと、うち1症例は本人が入院を拒否したことを報告している。研究責任者はこれら4症例が入院を拒否した症例であったとの修正をHypertension誌に報告し、修正論文が受理された。

調査専門委員会において、これら4症例につき、実際に入院拒否であったかについて検証を行った。大学事務局に残されていたエンドポイント委員会(EPC)のcase report form(EPCが判定時に用いたと考えられる資料。以下「CRF」という。)等に

より、当該4件のうち2件に入院拒否の記載があること、2件に入院拒否の記載がないことを確認した上で、当該4例について、参加医療施設の病院長に協力を依頼し、診療情報の調査を行った。

(1) CRF に入院拒否の記載があった2症例の再確認

診療録上でも入院拒否であったとの報告を病院長から得た、もしくは、調査専門委員会が直接確認した。

(2) CRF に入院拒否の記載はなかったが、TRI が入院拒否を確認していた1症例の確認

平成26年7月31日のTRIの診療録確認による報告書に「本症例については心不全が増悪して追加治療を行ったものの、本人が入院を拒否して入院しなかった。」との記述があった症例について調査を行った結果、診療録上でも入院拒否であったとの報告を診療科長から得た。

(3) CRF に入院拒否記載がなく、TRI 報告書に診療録に関する記載がない1症例の確認

担当医から、配偶者が持病のために入退院を繰り返していたために本人が入院を拒否したとの供述が得られたものの、診療記録ならびにEPC資料には入院拒否の事実が記載されておらず、入院拒否事例であることの確認をできなかった。

III-2. CRF に入院拒否の記載がなく、TRI の調査対象外の1症例の調査

大学事務局に残されているEPC資料の中で、「心不全による入院」と判定された18例全例のCRFを確認したところ、III-1で述べた4症例に加えて、1症例に入院の記述がなかった。TRIの調査対象外の施設の症例のため平成26年7月31日のTRIの報告書ではこの症例については触れられていない。従って、修正論文でもこの症例には触れられていない。

本症例は拡張型心筋症の検査目的で入院し、検査後には入院せず心不全治療薬が追加されているものであり、EPCがどのような理由から、これを心不全の悪化による入院であると判断したかは不明であるが、調査専門委員会としては、このEPCの判断は妥当性を欠くと判断した。

III-3. EPC 資料と論文に書かれたイベント症例数ならびにイベント件数の整合性の検証

EPCにどのような症例が何件程度諮られたのか、特に心不全のうち「悪化による追加治療」に該当する症例が同委員会に諮られていたのかを検証する過程において、EPC審議案件数、イベント症例数、イベントコンポーネント数が論文に書かれた数値と合致しないように思われたため検証を行った。

386イベントと406イベントという異なったEPC審議案件数が同一論文内に記載されたことは不適切であった。

III-4. デザイン論文とサブ解析論文

研究責任者らは本論文(a)に加えて、デザイン論文(b)とサブ解析論文(c)をリリースしていた。論文の訂正は、本論文(a)のみに対して行われており、論文(b)と論文(c)に対しては行われていないことは不適切であった。

- a) Muramatsu, T., Matsushita, K., Yamashita, K., Kondo, T., Maeda, K., Shintani, S., Ichimiya, S., Ohno, M., Sone, T., Ikeda, N., Watarai, M., Murohara, T. and Investigators, N.H.S. Comparison between valsartan and amlodipine regarding cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with glucose intolerance: NAGOYA HEART Study. *Hypertension* 59: 580, 2012.

- b) Matsushita, K., Muramatsu, T., Kondo, T., Maeda, K., Shintani, S., Murohara, T. and Group, N.H.S. 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* 56: 111, 2010.
- c) Yamashita, K., Kondo, T., Muramatsu, T., Matsushita, K., Nagahiro, T., Maeda, K., Shintani, S. and Murohara, T. Effects of valsartan versus amlodipine in diabetic hypertensive patients with or without previous cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 112: 1750, 2013.

III-5. 心不全の定義に関する研究上の問題性の検証

- a) 研究責任者らが、当時はプロトコルのマイナーな訂正を倫理委員会へ変更申請する慣習はなかったと主張しているが、イベント定義という臨床研究計画の根幹にかかわる事項の変更がマイナーな訂正であるとはいえず、正当な主張とはいえない。また、本研究計画については、当時から倫理委員会への変更手続きの必要性を認識していたはずであり、心不全のイベント定義の変更手続きをとらなかったことを正当化できない。
- b) 研究責任者らは、ClinicalTrials.gov への登録が出発点であったと認識していたとのことであるが、国内で行われる臨床研究は、倫理委員会で認められた研究計画が出発点であり、倫理審査委員会への手続きより ClinicalTrials.gov への手続きを上位とする認識は誤っていた。
- c) 研究責任者らは、ClinicalTrials.gov への登録以降は、研究は一貫して「入院（または入院相当）で行っていた」としているが、以下の点から調査専門委員会として、一貫性が確保されていたことを客観的に確認することはできなかった。
 - ① EPC で配付されたイベント定義資料には研究計画書と同様「悪化による追加治療」が含まれており、イベント定義資料の修正が行われていなかった。また、確認できる資料の範囲では、EPC が「悪化による追加治療」を含めて審議を行っていたことが示唆される。定義を「入院（または入院相当）」のみとするのであれば、EPC においても、明確な説明と定義資料の変更が必要であった。
 - ② 参加医療機関に対しては、心不全イベントの定義について周知していたと研究責任者らは主張するが、周知は研究会等の機会に口頭で行ったとのことであり、参加医療機関に心不全の定義が「入院」のみであることが周知徹底されたことを裏付ける資料を確認できなかった。
 - ③ EPC において心不全のイベントとして認められた 18 件については、いずれも入院または入院拒否の症例であると、研究責任者らは主張しているが、そのうちの 1 件は、EPC へ諮られた資料、及び医療機関の協力により得た情報からは、心不全の悪化による入院であることを確認することはできず、これを心不全の悪化による入院であると認めた EPC の判断は妥当性を欠いている。
- d) 以下の理由から EPC の独立性、および盲検性が担保されていなかった。
 - ① 研究責任者らと EPC 委員長によれば、事務局の医師・CRC と製薬会社関係者が出席し、症例のプレゼンテーションを行うとともに EPC の進行を促していた。
 - ② 研究計画書や定義資料があるにもかかわらず、通院加療の症例は事前判定により入院相当の例だけしか EPC の審査に上がらず、EPC では入院相当であるかどうかの確認をしていた。
 - ③ EPC が審議を行う前に、「心血管イベントに該当するイベント」と「心血管

イベントに該当しないイベント」、更には通院加療の中でも入院相当かどうかの予備的な弁別が研究責任者等により行われていたために、通院加療の症例とともに心不全の悪化による入院相当イベントが EPC の審査に上がらない症例に分類される事態が起こりうる環境であった。

- e) 以上を総合すると、以下の3つの不適切な事態のもとで研究がおこなわれた。ClinicalTrials.gov への登録（平成 17 年 8 月）以降、定義が二重になる齟齬が解消されないまま研究が進行したこと。EPC の独立性・盲検性が確保されていなかったこと。EPC では研究計画書に沿った定義を持ちながら事前の判別により本来の判断の機会がなかったこと。このように複数の不適切な事項を是正されずに実行された本研究計画と結果についての妥当性には大きな疑問があるといわざるを得ない。本研究については PROBE 法という新しい方法論が採られたにも関わらず、研究者に実行上の基本的な留意点が理解されないままに研究が進行した。

III-6. 勧告にしたがった訂正がされなかったことの正当性について

公正研究委員会の勧告（平成 26 年 12 月 25 日）を受けて行った論文の訂正には、プロトコル定義が「心不全の発症/悪化による入院、悪化による追加治療」であったことが記載されておらず、勧告に沿った訂正がなされていなかった。実際の研究を悪化による入院（または入院相当）に限定していたとしても、プロトコル定義が変更されていない以上「悪化による追加治療」を含めない修正論文に記述された解析結果に加えて、「悪化による追加治療」を含めた解析も示すべきであり、「イベント定義を変更すると整合性がとれなくなる。著者間のコンセンサスが得られない」との研究責任者らの主張は許容されない。

IV 判定

公正研究委員会は、調査専門委員会の調査結果を踏まえた議論により、以下の結論を得た。すなわち、以下の5項目の不適切な事項が是正されることなく遂行された本研究、ならびにそのプロセスを経たデータに基づき報告された3論文は妥当性を欠き、当初のデータに立ち帰ることができない現在、論文撤回が適当だと本委員会は判断する。

- (i) イベント定義という臨床研究計画の根幹にかかわる重要事項について生命倫理委員会に計画変更の申請が行われていなかったために、心不全の定義が二重になったまま研究を遂行した。論文の訂正においては、生命倫理委員会に提出された臨床研究計画並びにエンドポイント委員会（EPC）の定義に従って、定義が「心不全の発症/悪化による入院、悪化による追加治療」であったことを明記し、「悪化による追加治療」を含めた解析を示すべきである。
- (ii) EPC が審議を行う前にイベントの予備的な何らかの弁別が行われたことが疑われる。すなわち「心不全の悪化による加療」を含む定義を明記しながら EPC で審査した症例の中に「心不全の悪化による加療」のイベントを本委員会は確認が出来なかった。このことから EPC が審査すべき「心不全の悪化による加療」のイベントが、予備的な弁別により、EPC では審議されることがなかったことが推定される。
- (iii) 「386 の予備的なレポートが EPC に諮られた」と「406 イベントが EPC に報告された」という矛盾する数字が本論文に記載されている。加えて 386 と 406 のいずれのイベント数も EPC に諮られた記録の中で本委員会は確認が出来なかった。

- (iv) 入院していないにも関わらず「心不全による入院」と判断された5症例のうち診療録で入院拒否を確認できたのは3症例のみであり、1症例は診療録に入院拒否の事実が記載されておらず、1症例は検査入院であり「心不全の悪化による入院」とするEPCの判断は妥当性を欠いていた。
- (v) EPCに所属しない関係者がEPCの運営に関わっていたことは不適切だった。

V 再発防止策

今回の事案は、学内の倫理審査委員会に承認された計画に変更があったにもかかわらず、変更申請手続きがとられず、結果的に倫理審査で認められた計画と異なる内容の臨床研究が行われたことが判明したものであり、今後、同様の事例が生じないよう臨床研究管理体制の一層の強化が必要である。

ディオバンの臨床試験に関わる問題は、国の臨床研究に係る指針が大きく見直される契機となり、現在では各大学病院において当該指針等を踏まえた適正な臨床研究管理のための体制が強化されている。

名古屋大学においても、平成28年に医療法に定める臨床研究中核病院としての承認を受けるに当たり、臨床研究に関する講習を受け、認定を受けた者でなければ臨床研究が実施できないとする「臨床研究認定者制度」の導入や、個々の研究ごとにモニタリング担当者を任命し、進行中の臨床研究のモニタリングを行う仕組の導入、研究室等ごとに当該研究室等で進行中の臨床研究を一元的に把握し、品質管理するための者を指名する「臨床研究品質管理者制度」の導入など、個別の臨床研究に関する進捗管理体制を強化しており、今後これらの仕組みを一層機能させることが必要である。今回の事案では、EPC委員会を含めた臨床研究体制について生命倫理委員会がその適切性を十分に判断する体制がなく、また研究結果の信頼性を確保するための監査もできていなかった。名古屋大学の生命倫理委員会は倫理委員会委員の教育・研修をはじめその質の向上を図っており、一定の倫理性・科学的妥当性を適切に判断する能力を有する倫理審査委員会として平成28年度に厚生労働省の倫理審査委員会認定制度構築事業の認定を受けており、今後も一層その質の向上に努める。

NAGOYA HEART Study に関する主要事実の経過

- (1) 生命倫理委員会承認日（平成 16 年 7 月 12 日）
- (2) 研究開始日（平成 16 年 10 月 ClinicalTrials.gov の Study Start Date による）
- (3) エンドポイント委員会（全 11 回）
（第 1 回：平成 16 年 10 月 5 日～第 11 回：平成 22 年 9 月 14 日）
- (4) 生命倫理委員会提出「研究計画書」の除外基準項目の変更承認（平成 17 年 2 月 4 日）
- (5) ClinicalTrials.gov への登録（平成 17 年 8 月）
- (6) デザイン論文
Submitted（平成 22 年 1 月 14 日）
Accepted（平成 22 年 3 月 17 日）
Electronic publication（平成 22 年 4 月 20 日）
掲載号（平成 22 年 7 月）
- (7) 本論文
Submitted（平成 23 年 9 月 29 日）
Accepted（平成 23 年 12 月 17 日）
Electronic publication（平成 24 年 1 月 9 日）
掲載号（平成 24 年 3 月）
- (8) サブ解析論文
Submitted（平成 25 年 4 月 10 日）
Accepted（平成 25 年 7 月 26 日）
Electronic publication（平成 25 年 9 月 13 日）
掲載号（平成 25 年 12 月 1 日）
- (9) 名古屋大学公正研究委員会勧告日（平成 26 年 12 月 25 日）
- (10) 本論文訂正
Hypertension 誌に論文修正の可否を問い合わせるメール送付（平成 27 年 1 月 29 日）
Hypertension 誌から論文修正を受諾するメール受領（平成 27 年 3 月 12 日）
Hypertension 誌に具体的な訂正内容をメール送付（平成 27 年 3 月 26 日）
論文訂正掲載号（平成 27 年 7 月）
- (11) 学外からの指摘（平成 28 年 6 月 24 日受領）
- (12) 学外から再度の指摘（平成 28 年 9 月 27 日）