

NAGOYA HEART Study に係る問題についての最終調査報告

平成 26 年 12 月 16 日

国立大学法人名古屋大学
公正研究委員会

(1) 研究の概要

(論文概要： どういうデザインで試験を実施したのか)

ナゴヤハートスタディ論文概要

掲載雑誌 Hypertension 誌 2012 年, 59 巻, 580-586 頁.

ナゴヤハートスタディ (NAGOYA HEART Study) は、2 型糖尿病または耐糖能異常 (IGT) に高血圧を合併した日本人の患者を対象として、ARB (アンジオテンシン受容体拮抗薬) のバルサルタンとカルシウム (Ca) 拮抗薬のアムロジピンの有効性を比較した試験である。高血圧に糖尿病が合併すると心血管イベント (脳卒中や心筋梗塞等) の発生リスクが高まることが報告されている。また海外の研究から、ARB が糖尿病の新規発症を抑制したり、糖尿病性腎症の進展を抑制することが報告されており、日本のみならず海外の主要な治療ガイドラインにおいては、糖尿病合併高血圧患者には、ARB の使用が推奨されている。しかし、Ca 拮抗薬も優れた薬で、日本で最も多く使われており、心血管イベントの抑制を考えた場合に、ARB と Ca 拮抗薬のどちらが優れているかについては、日本人を対象にした明確なエビデンスがこれまでになかった。このような背景から、ナゴヤハートスタディを企画実施した。

試験デザインは PROBE (前向き・無作為化・オープンラベル・エンドポイント盲検化) を採用し、医師主導研究として東海 4 県 46 病院にて実施した。2004 年 10 月に開始し 2010 年 7 月に終了した。対象は 30~75 歳の 2 型糖尿病または IGT を合併した高血圧患者で、過去 6 ヶ月以内の心血管イベントの既往、左心室収縮機能が 40%未満、血清クレアチニン値 2.5mg/dL 以上の患者は除外した。年齢、性別、スタチン製剤使用の有無、喫煙、2 型糖尿病と IGT の比率の 5 項目の頻度分布が両群同等になるようにランダム割り付けし、バルサルタン群とアムロジピン群に振り分けた。1,150 例の解析有効症例が得られ、中央値で 3.2 年の観察を行った。開始時血圧はバルサルタン群が 145/82mmHg、アムロジピン群が 144/81mmHg であった。フォローアップ期間中、血圧および HbA1c の推移において両群間で有意な差はなかった。

試験開始 54 か月目の血圧の平均値は、バルサルタン群が 131/73 mmHg、アムロジピン群が 132/74 mmHg であった。最も重要な一次エンドポイントである複合心血管イベント (心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術、心不全による入院、心臓突然死の総計) の発生は、バルサルタン群で 54 例 (9.4%)、アムロジピン群で 56 例 (9.7%) と、両群間で有意差はなかった。各イベント別にみると、心不全による入院は、バルサルタン群 3 例 (0.5%) に対し、アムロジピン群が 15 例 (2.6%) であり、バルサルタン群で有意に少なかった。その他のイベントには、両群間で差はなかった。

本試験の結果は、先行する海外の類似研究である IDNT 試験の結果 (Berl T. et al. Ann Intern Med. 2003;138:542-549.) と酷似していた (すなわち日本人でも白人とほぼ同じ反応であることが確認された)。さらに心不全の抑制に関しては、Ca 拮抗薬よりも ARB の方が優れるという、現在の国内外の治療ガイドラインをサポートする結果となった。

※略語解説

IGT = Impaired glucose tolerance 耐糖能異常 (=糖尿病の予備軍)

ARB = Angiotensin II receptor blocker アンジオテンシン受容体拮抗薬

PROBE = Prospective randomized open-label blinded endpoint. 試験形態の1つ。日本人は完全な盲検化試験を好まないため、国内では PROBE 法が頻用されている。

IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. 糖尿病性腎症患者を対象とした、イルベサルタン、アムロジピン、偽薬の3群比較試験(海外試験)。70%が高血圧を合併していた。ARB のイルベサルタンとCa拮抗薬アムロジピン群で複合心血管イベントに差がなかったが、心不全による入院はイルベサルタン群で有意に少なかった(ナゴヤハートスタディと同様の結果)。

(2) 研究資金の性質・金額と流れ

研究資金に関しては、病態内科学講座循環器内科学分野への寄附金を使用しているが、寄附者別に管理していないため、ノバルティスファーマ株式会社からの寄附金の用途を特定することはできない。

ノバルティスファーマ株式会社からの寄附金	H20年度	30,000,000円
	H21年度	30,000,000円
	H22年度	30,000,000円
	H23年度	15,000,000円
	H24年度	5,000,000円

※H20年度以前も寄附を受けていると思われるが記録が残っておらず、正確な数字を確定できない。

ただし、関係教員からの事情聴取では、研究開始の2004年から2010年までの間、年間2,000万円程度(エンドポイント委員会及び安全性報告委員会委員への謝金(1回当たり、10,000円)、Clinical Research Coordinator及びデータマネジメントグループの雇用に係る経費、NAGOYA HEART Study(以下、「NHS」という。)参画医師(学外者のみ)には、症例1登録に5,000円の謝金を含む。)の支出をしていたと確認した。

Clinical Research Coordinator及びデータマネジメントグループの職員雇用を除いて、本研究に拘わっていた研究関係者には、手当、謝金等は支出していなかった。

委員会は、すべて名古屋大学内で開催しており、会議室使用料等は、発生していなかった。

(3) 経緯

平成25年

4月30日(火) 医学系研究科長が当該の循環器内科学教授に臨床試験、その解析結果を報告した研究論文および関連事項について確認した。

5月23日(木) 医学系研究科内に調査委員会を設置した。

5月29日(水) 第1回医学系研究科内調査委員会を開催し、外部の第三者を含む組

- 織で詳細な調査を行う必要があるとの結論を大学本部に報告することとした。
- 5月31日(金) 医学系研究科内調査委員会が公正研究責任者(本学担当理事)へ調査結果を報告した。
- 6月4日(火) 公正研究委員会予備調査委員会を開催し、本学論文について、学外第三者を含めた公正研究委員会において不正行為の有無を調査する必要があるとした。
- 6月13日(木) 公正研究委員会を開催し、公正研究調査専門委員会の設置を承認した。
- 6月18日(火) 公正研究調査専門委員会を設置した。
- 7月2日(火) 第1回公正研究調査専門委員会を開催し、これまでの経緯等を確認した後、外部の専門家を本委員会委員に加えた上で、調査内容・方法の詳細を決定することにした。
- 7月9日(火) 厚生労働省及び文部科学省へ状況説明を行った。
名古屋大学分の141例を先行して調査し、その後院外をフォローアップすることとなった。
- 7月17日(水) 第2回公正研究調査専門委員会を開催し、これまでの経緯等を確認した後、今後の調査内容・方法の詳細を決定した。
また、当該研究担当教授に事情聴取を行った。
- 8月2日(金) 第3回公正研究調査専門委員会を開催した。
関係教員及びClinical Research Coordinator及びデータマネジメントグループの職員への事情聴取を行った。
- 8月9日(金) 第1回高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会に出席した。(厚生労働省)
- 8月13日(火) 第4回公正研究調査専門委員会を開催した。
ノバルティス社元社員に事情聴取を行った。
- 9月5日(木) 第5回公正研究調査専門委員会を開催した。
論文著者(元大学院生2名)に事情聴取を行った。
- 9月6日(金) 第6回公正研究調査専門委員会を開催した。
WEBシステム管理会社に事情聴取を行った。
- 9月25日(水) 関係教員等への再事情聴取を行った。
- 9月27日(金) Clinical Research Coordinator及びデータマネジメントグループの職員への再事情聴取を行った。
- 10月31日(木) 第7回公正研究調査専門委員会を開催した。
外部調査機関からの口頭説明を受けた。
- 11月1日(金) 公正研究委員会を開催した。
現在までの状況報告を行った。
- 11月14日(木) 担当医への事情聴取を行った。
- 11月26日(火) 担当医への事情聴取を行った。
- 11月28日(木) 第8回公正研究調査専門委員会を開催した。
関係者への事情聴取による状況について確認した。

- 11月29日(金) 担当医への事情聴取及び関係教員への再事情聴取を行った。
外部調査機関から、報告書を受領した。
- 11月30日(土) 関係教員への再事情聴取を行った。
- 12月2日(月) 公正研究委員会を開催した。
- 12月13日(金) 調査における中間報告を公表した。
- 平成26年
- 7月31日(木) 外部調査機関から、追加調査報告書を受領した。
- 8月1日(金) 外部調査機関からの口頭説明を受けた。
- 8月11日(月) 第9回公正研究調査専門委員会を開催した。
- 8月27日(水) エンドポイント委員会委員(1名)及び研究事務局教授への事情聴取を行った。
- 9月10日(水) 厚生労働省及び文部科学省へ状況説明を行った。
- 10月14日(火) 第10回公正研究調査専門委員会を開催した。
- 12月11日(木) 厚生労働省及び文部科学省へ状況説明を行った。
- 12月16日(火) 公正研究委員会を開催した。

(4) 調査概要

調査方法

○データの検証(カルテとの照合等)

本研究で扱った症例は1,150であり、そのうち連結表が確認できたものは18施設446症例である。この446症例のうち、最初に名古屋大学で行った141症例を対象に、カルテのデータとWeb入力データ、統計解析データ、エンドポイント評価の照合及び固定解析データの再解析による論文結果との照合を第三者である外部調査機関に委託し実施した。

更なる調査として、名古屋大学を除く連結表が確認できた17施設を調査対象医療機関とし、17施設で登録された全症例305症例を対象に、カルテのデータとWeb入力データ、統計解析データ、エンドポイント評価の照合及び固定解析データの再解析による論文結果との照合調査し、両群のイベント及び血圧値が適切に報告されていたかを第三者である外部調査機関に再度委託し実施した。

○関係者へのヒアリング等

この研究に関わった研究責任者である室原教授、研究事務局教授、エンドポイント委員会委員1名、大学院生3名、Clinical Research Coordinator及びデータマネジメントグループ2名、当時の担当医3名、ノバルティス社元社員1名、WEBシステム管理会社1名からヒアリングを行った。

平成25年

- 7月17日(水) 当該研究担当教授にヒアリングを行った。
- 8月2日(金) 関係教員及びClinical Research Coordinator及びデータマネジメントグループの職員にヒアリングを行った。
- 8月13日(火) ノバルティス社元社員(1名)にヒアリングを行った。

- 9月 5日(木) 論文著者(元大学院生2名)にヒアリングを行った。
- 9月 6日(金) WEBシステム管理会社にヒアリングを行った。
- 9月 25日(水) 関係教員等にヒアリングを行った。
- 9月 27日(金) Clinical Research Coordinator及びデータマネジメントグループの職員にヒアリングを行った。
- 11月 14日(木) 担当医にヒアリングを行った。
- 11月 26日(火) 担当医にヒアリングを行った。
- 11月 29日(金) 関係教員及び担当医にヒアリングを行った。
- 11月 30日(土) 関係教員にヒアリングを行った。
- 平成 26年
- 8月 27日(水) エンドポイント委員会委員(1名)及び研究事務局教授にヒアリングを行った。

(5) 調査結果

研究管理体制、全1,150症例におけるWeb入力データからエンドポイント委員会審議、解析用データまでの検証及びカルテとの連結が可能な446症例のうち、名古屋大学病院分141症例に係るカルテからWeb入力データ、エンドポイント委員会審議、解析用データの検証について、第三者である外部調査機関に委託し、調査した。

更に、他施設での症例のうち、カルテとの連結が可能な305症例についても、第三者である外部調査機関に委託し、調査を終了した。

調査の結果、連結が可能な446症例のうち、438例のカルテが閲覧可能であった(すなわち、追加調査対象305例のうち、297例のカルテが閲覧可能であった。)。閲覧することができなかった8例(バルサルタン群4例、アムロジピン群4例)については、被験者本人から同意が得られなかったもの3例(死亡したため同意が得られなかったもの1例を含む。)、被験者の特定ができなかったもの1例、被験者の特定はできたが、該当する時期のカルテが存在しなかったもの4例であった。

調査においては、臨床研究実施計画書(以下、「計画書」という。)の定義と論文の定義に一部異なる点(下記の項目で*で示した2点)はあったが、一点を除いて、一貫して計画書の定義に従って、データの収集、エンドポイントの判定、解析データの作成、解析と論文の結果取得が行われていた。定義の異なる一点は、総死亡を主要評価イベント項目から副次評価イベント項目に変更されたことであり、少なくとも2005年12月8日以前には変更されているが、計画書の変更手続きは行われていなかった。

<研究計画書(2004年7月12日承認)で定義された主要評価イベント項目>

- ・総死亡(心血管系疾患による死亡を含む)
→2005年12月8日以前に副次的評価イベント項目に変更
- ・心血管系疾患による死亡(※論文では「心突然死」と表記されていた)
- ・急性心筋梗塞、狭心症、心不全、脳梗塞、脳出血による死亡
- ・突然死(発症24時間以内の予期せぬ内因性死)
- ・急性心筋梗塞の発症/再発による追加治療
- ・狭心症の発症/再発及び悪化によるPCIの施行、CABGの施行

- ・心不全の発症／悪化による入院、悪化による追加治療（※論文では「悪化による入院」と表記されていた）
- ・脳梗塞、脳出血の発症／再発、病態の悪化による追加治療（一過性脳虚血発作は含めない）

以下の外部機関の調査結果についても、計画書の定義による調査結果の整合性、異なる点を報告している。

○研究管理体制

第三者である外部調査機関が各種資料を基に研究管理体制を評価した結果を、以下のとおり得た。

- ・倫理委員会、エンドポイント委員会、安全性勧告委員会が計画書に定義した役割を果たしており、適切な手順に沿って研究が終了していた。
- ・Web 入力データ、解析用データ、エンドポイント委員会で使用された資料が全て存在し、手順を経て Web データから解析用データが作成されていた。
- ・計画書に定義されたイベントは、エンドポイント委員会での判定を受けて解析用データに正しく記録されていた。

○データの検証

Web 入力データ（以下 CRF という。）と解析用データとの照合

NHS に登録された全 1,150 症例を対象として、CRF と解析用データとの比較結果、並びに解析用データと論文図表との比較結果を第三者である外部調査機関から以下のとおり得た。

- ・全 1,150 症例中、CRF と解析用データとのイベントに 30 の差異があった。そのうちの 22 イベントは、エンドポイント委員会で担当医の報告どおり、イベント発生と判断できるかを審議の結果（一部、資料の追加による再審議）、イベントの削除、追加、変更等されたものであり、問題のない変更であると判断した。
- ・事務局の判断で削除された 8 イベント中の 7 イベントは、安全性勧告委員会の勧告により、各被験者の調査終了日は 2010 年 7 月 31 日と決定したが、それ以降に発現したこれらの事象は、事務局でイベントと取り扱わない旨の判断がなされたもの（アムロジピン群 3 イベント）、Web 入力データ及び担当医への聴取から、異型狭心症であり、PCI や CABG は行っていないことを確認し、エンドポイント委員会へ報告を行わなかったもの（バルサルタン群 1 イベント）、Web 入力データに、情報が十分に記載されていなかったことから、看護師である研究スタッフが医療機関を訪問し、担当医から情報の聴取を行い、その情報を事務局で確認し「頸動脈の狭窄が存在するのみで、脳梗塞は発症していない」と判断し、エンドポイント委員会へ報告を行わなかったもの（アムロジピン群 1 イベント）、Web 入力データ及び担当医への聴取から、PCI や CABG を施行していないことが判明したため、EPC への報告を行わなかったもの（アムロジピン群 1 イベント）、狭心症の発現日は 2010 年 7 月 27 日であったが、担当医の Web 入力が 2010 年 10 月 1 日であり、最終のエンドポイント委員会（2010 年 9 月 14 日）終了後であったため、事務局でイベントと取り扱わない旨の判断が

なされたもの(アムロジピン群 1 イベント)であり、問題はないと判断した。残り1 イベントは、狭心症の発現日は2010年7月15日で、担当医は2010年7月22日にWeb入力を行っており、本来エンドポイント委員会に報告されるべきイベントであるが、事務局のミスでエンドポイント委員会に報告されていなかった例である。なお、本例はアムロジピン群に割り当てられた症例であった。

- ・解析用データを用いて、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1cの推移図を作成したところ、いずれも論文とほぼ一致していた。
- ・計画書の主要評価項目には、「総死亡」が定義されていたが、論文では、副次評価項目に移されていた。
- ・計画書でいうイベントの発生「心不全の発症/悪化による入院、悪化による追加治療」は、論文では「心不全による入院」に、また、「心血管系疾患による死亡(心筋梗塞、狭心症、心不全、脳卒中による死亡および突然死)は「心突然死」となっていた。

カルテとの照合等

名古屋大学における141症例について、カルテ、CRF及び解析用データを以下の事項で計画書の評価に則り照合した結果、並びに解析用データの再解析による論文との照合結果を、第三者である外部調査機関から得た。

1) 被験者基本情報

- ・性別
- ・生年月日
- ・同意取得日

(結果) 性別の誤り 1例、生年月日 2例

2) イベント

登録日から2010年7月31日(NHS終了日)までの下記イベント発生の有無を確認した。一部のイベントについては論文に記載されている定義が計画書の定義と異なっているので、計画書の定義に従ってイベント発生の有無を確認し、統計解析を実施する際に、論文の定義についても集計した。イベント発生があると判断した場合は、カルテ記載内容などを確認した。

(結果) CRFで報告されたイベントは、すべてカルテに記載されており、適切にエンドポイント委員会へ報告され、エンドポイント委員会での判定結果が適切に解析用データに反映されていた。

CRFで報告されていないイベントが1件(狭心症によるPCIの施行)存在し、バルサルタン群であった。

なお、発現日が、実際の発現日(CRF報告の発現日)と解析用データで異なっているイベントが1件(急性心筋梗塞)存在し、バルサルタン群であった。

3) 血圧

登録日からNHS終了日までの6ヶ月ごとの血圧値および測定日について、カルテとCRFを照合した。

(結果) 計画書には測定日の許容範囲が規定されていなかったため、登録日から算定した検査予定日に最も近い日の血圧値を確認した。そ

の結果、その殆どが、カルテと解析用データとで一致していた。なお、不一致であった大半の血圧値は、検査予定日の直近ではないデータが Web 入力されていたものであり、解析用データのそれぞれの血圧値はカルテ内に存在していた。また、解析用データから作成した血圧の推移図とカルテから作成した血圧の推移図とを比較したところほぼ一致していた。以上より恣意的なデータの操作は行われていないと判断した。

4) HbA1c (副次評価項目)

登録日から NHS 終了日までの 6 ヶ月ごとの HbA1c 値および検査日について、CRF とカルテを照合した。

(結果) 計画書には測定日の許容範囲が規定されていなかったため、登録日から算定した検査予定日に最も近い日の HbA1c 値を確認した。その結果、その殆どが、カルテと解析用データとで一致していた。なお、不一致であった大半の HbA1c 値は、検査予定日の直近ではないデータが Web 入力されていたものであり、解析用データのそれぞれの HbA1c 値はカルテ内に存在していた。また、解析用データから作成した HbA1c の推移図とカルテから作成した HbA1c の推移図とを比較したところほぼ一致していた。以上より恣意的なデータの操作は行われていないと判断した。

5) 被験薬処方状況

登録後の初回処方薬を確認し、割り付けられた群の被験薬が適切に処方されていたかを照合した。

(結果) 割付群と異なる薬剤投与 3 例

6) 有害事象

登録日から NHS 終了日までの「悪性腫瘍」発現の有無を確認した。

「悪性腫瘍」発現と判断した場合は、疾患名などの詳細を確認した。

(結果) 報告が行われていない症例が 1 例存在し、アムロジピン群であった。

その他の同意取得状況、計画書遵守状況等は概ね問題なかった。

解析用データの再解析結果については、論文結果と一致した。

なお、上記 2) イベントで、CRF で報告されていないイベントが 1 件 (狭心症による PCI の施行) 存在し、バルサルタン群であった件は、その後、当時の担当医に確認したところ、本臨床試験については、当初バルサルタンを服用していたが、早々に、血圧コントロールが悪いため、CCB・ACE-I に変更しており、その後担当医が交替になった。本来は、その場合もイベントとして報告しなければいけなかったところ、担当医の引き継ぎのミスにより報告が漏れていたことが判明した。

また、発現日が、実際の発現日 (CRF 報告の発現日) と解析用データで異なっているイベントが 1 件 (急性心筋梗塞) 存在し、バルサルタン群であった件についても、当時の関係教員に確認したところ、研究開始から発現日までの経過日数を入力

する際、誤って、研究終了日までの日数を入力したことを確認した。

追加調査における297症例について、カルテ、CRF及び解析用データを以下の事項で計画書の定義に則り照合した結果を、第三者である外部調査機関から得た。

1) イベント

登録日から NHS 終了日までのイベント発生状況を調査した。イベント発生があると判断した場合は、カルテ記載内容などを確認した。

(結果) 解析用データとの相違点として、計画書定義による「心血管系疾患による死亡」はバルサルタン群で2件であったが解析用データでは1件、「狭心症」はアムロジピン群で7件であったが解析用データでは8件、「脳卒中」はバルサルタン群で5件であったが解析用データでは6件であった。以上、計画書定義によってイベントを判定した場合、カルテに比し、解析用データにはバルサルタン群に有利となる判定が2件、バルサルタン群に不利となる判定が1件であった。

なお、「心血管系疾患による死亡」がバルサルタン群で2件であったが解析用データでは1件であった件、及び「脳卒中」がバルサルタン群で5件であったが解析用データでは6件であった件については、ヒアリングの結果、エンドポイント委員会での判定が妥当であったと確認した。また、「狭心症」がアムロジピン群で7件であったが解析用データでは8件あった件については、狭心症の症状があり、有意狭窄と評価されPCIが実施されていることから、担当医がこの狭心症をイベントと報告したことは妥当と考える。

2) 血圧

登録日から NHS 終了日までの6ヶ月ごとの血圧値および測定日について、カルテとCRFを照合した。

(結果) 計画書には測定日の許容範囲が規定されていなかったため、登録日から算定した検査予定日に最も近い日の血圧値を確認した。その結果、その殆どが、カルテと解析用データとで一致していた。なお、不一致の理由は、異なる血圧値が存在する、その時点には血圧値は存在しないもの、あるいは検査予定日の直近ではないデータがWeb入力されていたものであった。また、解析用データから作成した血圧の推移図とカルテから作成した血圧の推移図とを比較したところ両者は概ね一致していた。以上より恣意的なデータの操作は行われていないと判断した。

3) HbA1c (副次評価項目)

登録日から NHS 終了日までの6ヶ月ごとのHbA1c値および検査日について、CRFとカルテを照合した。

(結果) 計画書には検査日の許容範囲が規定されていなかったため、登録日から算定した検査予定日に最も近い日のHbA1c値を確認した。その結果、その殆どが、カルテと解析用データとで一致していた。

なお、不一致の理由は、異なる HbA1c 値が存在する、その時点には HbA1c 値は存在しない、あるいは検査予定日の直近ではないデータが Web 入力されていたものであった。また、解析用データから作成した HbA1c の推移図とカルテから作成した HbA1c の推移図とを比較したところ両者は概ね一致していた。以上より恣意的なデータの操作は行われていないと判断した。

○関係者へのヒアリング等

関係者へのヒアリングについても、延べ 12 回実施した。

本臨床研究に関して、どのような経緯で行ったかを確認したところ、本研究は、企業側から依頼されたのではなく、アカデミックな興味により実施したものであることを確認した。

ノバルティス社元社員の関わりについては、関係者及び本人からのヒアリングで、以下の点を確認した。

- ・ノバルティス社元社員については、研究開始前に統計の専門家としてノバルティス社から紹介された。研究責任者ら名古屋大学の本研究参加者の一部は、直接本人に確認したことはなかったが、2009 年頃には、ノバルティス社の社員であることを認識した。
- ・ノバルティス社元社員は、研究計画の段階から、試験組織、統計的事項についてアドバイスする立場にはあった。
- ・ノバルティス社元社員には、Web 入力システムへの ID が付与されておらず、Web 入力システムにアクセスできなかった。
- ・ノバルティス社元社員は、エンドポイント委員会等にオブザーバーとして出席していた。
- ・データベースは名古屋大学の試験事務局が管理しており、ノバルティス社元社員は中間解析時（4 回）、最終解析時にそこから固定データを受領していた。
- ・最終解析は、ノバルティス社元社員と当時の大学院生 2 名が共同で行っていた。
- ・ノバルティス社元社員には、論文投稿前に最終原稿を確認していなかった。

○利益相反について

2010 年の論文では、Funding and conflict of interest（資金調達と利益相反）、2012 年の論文では、Sources of Funding（資金源）と Disclosures（開示）の双方が投稿規定にあり、これらについて記述されていた。

論文掲載に際してノバルティス社元社員の所属にノバルティス社を併記しなかったことは不注意であった。

両論文とも、当時の投稿規定には、反していないことを確認した。

今後の取り組みについて、臨床研究利益相反マネジメント委員会では、平成 26 年度当初から外部委員を含む委員の増員を図り、多角的な観点から審査ができるよう体制強化を図った。これにより潜在的な利益相反の可能性を含め、透明性の高い審査を実施

することが可能となり、これまで以上に社会からの信頼性の確保に貢献できる体制となった。平成 27 年度からは案件ごとに年次報告を義務付けることになっている。

また、人を対象とした医学系研究を実施する研究者や学生に対して、平成 27 年度から「臨床研究認定者制度」を開始する。本制度の資格を取得していなければ、生命倫理審査委員会の研究倫理審査の受審ができず、結果として臨床研究を実施することができない制度で、認定には、これまで実施してきた臨床研究セミナー等を発展させた利益相反や臨床研究に関する臨床研究セミナー、生命倫理講習会及び e-learning を受講し、確認試験に合格することが求められる。セミナー及び生命倫理講習会は現在も月 1 回以上実施しており、研究者や学生に対する継続的な教育・研修の充実を図っていく。

さらに、臨床研究データの質を向上させるために、臨床研究ごとに担当する Clinical Research Coordinator を配置するなど、臨床研究実施体制の強化を図り、より信頼性・透明性の高い臨床研究が実施できる体制を整備する予定としている。

(6) まとめと本委員会の結論

NHS に関わるプロセスの流れは、本試験参加医師によるデータ取得と Web 入力、独立したエンドポイント委員会によるイベント評価、解析データ作成とそれを用いたデータ解析及び論文作成からなる。学外第三者機関である公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターに依頼し実施した調査結果に基づき、本委員会は以下の結論（1）、3）～7））に達した。一方、本研究に統計解析のメンバーとして参加したノバルティス社元社員の上記プロセスに対する関与の度合いとデータや解析における不正操作の可能性についての調査については、本調査委員会が記録・資料の調査と関係者へのヒアリング調査を実施して以下 2) に述べる結論を得た。

第三者機関による精度検証調査は 2 回行われた。2013 年 12 月の中間報告では、第 1 回の精度検証調査を基に、全症例の Web 入力データから解析データ固定までのプロセスの検証を行うとともに、名古屋大学のデータ（141 症例）についてカルテとの照合により参加医師のデータ入力の正確性について報告した。今回の報告ではこれに加え、他施設の 17 病院で連結可能な 305 症例を対象にして実施したカルテとの照合による精度検証調査を基に、連結可能な全症例の Web データ入力における正確性の検証結果と本委員会の結論を報告する。

- 1) データ収集と研究実施については、研究開始時に策定・承認された計画書に従って研究が実施され、その集計と解析も適正になされたことが確認され、データに恣意的な変更が加えられた形跡はなかった。本委員会は現時点で検証可能な範囲において NHS のデータ及び主要な結果は信頼できると結論する。
- 2) 上記ノバルティス社元社員の前データ（カルテデータ）、Web 入力データ及び解析データへの関与及び不正操作の可能性の有無については、パスワード管理表から同氏が Web データに入力する権限を有するパスワード及び Web データセットにアクセスする権限を有するパスワードを持たないこと、Web 入力データへの

入力記録にもアクセスの事実はないこと、更に関係者の聞き取りいずれからも、原データから解析用データを作るまでのプロセスには、データベースにアクセスした形跡等は確認できなかったことを確認し、同氏の関与はなかったと結論した。

上記ノバルティス社元社員のデータ解析への関与については、同氏は解析用データの提供を受けデータ解析に関与していた。ただし、同氏が行った解析結果は、当時大学院生が行った解析結果及び今回の第三者機関による再解析結果においても、解析用データを用いた解析結果が正しいことから、同氏による不正な操作はない事が確認された。

- 3) 第三者機関による、連結可能な症例についてのカルテと Web 入力データとの照合を計 438 症例（第 1 回目：名古屋大学における 141 症例、第 2 回目：17 施設で得られた 297 症例（連結可能な 305 症例の内、被験者の許可が得られなかった等の 8 症例を除く））について行い、血圧値、HbA1c 値、イベント発生数は、別項で説明したように、両者で概ね一致しており、調査したデータについては、本委員会は作為的な改変等はなかったと結論した。全 1,150 症例中、現在までに連結可能なデータ 446 症例を除いた 704 症例（29 施設）については連結表が廃棄されており照合できない。なお、当初の計画書において研究終了後には資料等は廃棄することと決められており連結票が保存されていない事自体に問題はない。
- 4) 心不全イベント（バルサルタン群 3 例、アムロジピン群 15 例）については、バルサルタン群 1 例及びアムロジピン群 6 例の解析用データセット中のイベントは原資料と一致していることが確認された。全症例の照合ができない事から、「バルサルタン群で心不全による入院が少なかった」という論文の主張の真偽を判定することはできなかった。
- 5) 計画書の変更については、総死亡は、計画書では主要評価項目（primary endpoint）であったがプロジェクト開始後副次的評価項目（secondary endpoint）に変更された。計画書内の「研究実施計画書の変更等に関する手順」で述べられているように、変更の必要性が生じた場合、「運営委員会」で協議決定することが必要であったが、その変更手順は行われていなかった。今後、計画変更も含め、計画書に関する規程等を遵守する体制の強化が求められる。ただし、この変更は研究開始約 1 年後の 2005 年 12 月 8 日以前に行われたことが同日付けの NIH（National Institute of Health）の臨床試験登録サイト（ClinicalTrials.gov）で確認されていること、最初にイベントの簡易的な解析が行われたエンドポイント委員会の開催がその 2 年後の 2007 年 12 月 5 日であることから、解析結果等を見ての恣意的な変更ではなく科学的見地からの変更であったことが確認された。
- 6) 計画書におけるイベントの定義と結果を発表した論文（Hypertension, 59 巻, pp 580-586, 2012）で、論文中の定義が計画書の定義と異なり、不正確な定

義になっているものがあった。心血管系疾患のイベントの発生の一つである心不全について、計画書では「心不全の発症／悪化による入院、悪化による追加治療」であったが、論文中では「心不全の発症／悪化による入院」と定義されていた。ただし、上述のようにイベント収集、解析及び論文の結果とも一貫して計画書に従って実施されたことは確認されている。

7) 利益相反について、論文記載に際してノバルティス社元社員の所属にノバルティス社を記載すべきであった。

(7) 本委員会からの勧告

本委員会は、論文への対応として、2012年の結果論文中のイベント（心血管系疾患による死亡、心不全の発症／悪化による追加治療）の定義を計画書に従って訂正すること、2010年のデザイン論文においては、ノバルティス社元社員の所属にノバルティス社を併記することを当該研究責任者に対して勧告する。