

臨床試験『Jikei Heart Study』に関する
調査委員会（中間）報告書

2013年7月30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（医学科長）

目次

- I 調査委員会設置の経緯等
- II 調査委員会が行った調査
- III 調査結果
 - 1 Jikei Heart Study の端緒
 - 2 研究実施計画
 - 3 実施された研究内容
 - 4 研究成果 (Lancet 論文)
 - 5 Jikei Heart Study の問題点
 - (1) イベント (エンドポイント) データの正確性
 - (2) 血圧値データの正確性
 - (3) データ管理及びデータ解析
 - (4) 奨学寄附金
 - (5) A社員の供述
- IV Lancet 論文の評価
- V 今後の大学としての対策
- VI 終わりに
- VII 関連論文

I 調査委員会設置の経緯等

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、本年2月、これらの研究チームを主導していた循環器内科担当教授は同大学教授を辞職した。

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)の元社員が大阪市立大学非常勤講師の肩書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)講座担当教授の望月正武教授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、その成果が通称 Jikei Heart Study として研究報告論文にまとめられ、英国の医学雑誌 Lancet 誌に採用されて、同誌 369 号(2007年4月28日号)1431頁以下に掲載された。(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社員(Kyoto Heart Study の場合と同一人物)が大阪市立大学の肩書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、Jikei Heart Study の Lancet 論文に関して、国内の研究者からエンドポイントの採用方法や PROBE 法に関する問題点や血圧値の平均値及び標準偏差に関する疑義などが指摘されている。

そこで、本学として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て本年4月17日付で Jikei Heart Study 調査委員会(以下「調査委員会」という)が設置された。

調査委員会は、外部委員3人を含む下記の9人によって構成された。

記

委員長	橋本和弘（医学科長、心臓外科学講座教授）
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	土肥幸治（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）

II 調査委員会が行った調査

調査委員会は、Jikei Heart Study に関わった関係者に対する面接調査（統計解析に関与したノバルティス社の社員を含む）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、調査資料の精査などを行った。

ただし、Jikei Heart Study が行われた時期は 2002 年～2005 年であり、今から 11 年前から 7 年前までの期間であったことから廃棄された資料も多く、調査委員会が入手することができた調査資料には限界があった。

入手した調査資料は、

- (1) Lancet 論文（資料 1）
- (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) 最終統計用データ（統計解析に使用されたと思われる最終的な患者データ）
- (4) 大学保有データ（データセンターからデータマネジメントチームに定期的に送付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、②2005 年 9 月時点の 3081 名）
- (5) 患者カルテ 485 人分（大学保有データ①671 名と照合できた分）

などである。

Ⅲ 調査結果

1 Jikei Heart Study の端緒

2000年、本学の講座のあり方の見直しに伴い、内科は診療科単位に再編され、循環器領域を統括する初代の講座担当教授に望月正武教授が就任した。望月教授らは、再編により配属された医師の結束を強くするためにも医局一丸となった臨床研究を行いたいと考え、当時、降圧薬の新規薬として登場したアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬のバルサルタン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。望月教授らは、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、望月教授を試験統括医師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）、倫理委員会は、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れば、研究の計画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
- (2) 組織： 運営委員会（学内医師21人を含む医師39人）、エンドポイント委員会（学外医師3人）、安全性委員会（学内医師4人）、サブスタディ委員会（学内医師8人）、論文執筆委員会（望月教授ほか学内医師3人）
- (3) 試験方法： PROBE（前向き無作為オープンエンドポイント盲検化）法
※ PROBE法：主治医も患者も、当該患者がバルサルタン投与群かあるいは非投与群かは知っている。しかし、主治医が報告したエンドポイント（イベント）は、独立して構成されたエンドポイント委員会において、当該被験者がどちらの群に属するかを知らされていないエンドポイント委員（3人）によって、そのイベントの採択が決定される仕組みとなっている。
- (4) 目標登録患者数： 3000例
- (5) 患者割付け： 登録患者をバルサルタン投与群と非投与群に、コンピュータ処理により無作為に割付け
- (6) 経過観察： 初期登録後、6ヶ月、12ヶ月、最終来院時の登録患者の経過観察

データを集積

(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)：脳卒中又は一過性脳虚血性発作、心筋梗塞、心不全による入院、狭心症による入院、解離性大動脈瘤の各心血管系疾患イベント発生

(イ) 副次的評価項目(二次エンドポイント)：総死亡、高血圧、虚血性心疾患、心不全等

(8) 判断： バルサルタン投与群と非投与群によって、発生したイベント数に有意差が認められるか否か

(9) 統計解析： 遮断された解析者が実施する

3 実施された研究内容

倫理委員会の承認を受けて、望月教授らは、2002年1月から本学の附属4病院の患者を中心に（ほかに本学関係病院の患者が含まれる）、患者本人から臨床研究への同意書を得たうえで患者登録を開始し、目標の3000例に達した2004年11月末において、登録患者数3081例で新規患者登録を打ち切った。その後も経過観察は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ヶ月ごとに42ヶ月までのものが集積されていた。

そして、2005年12月末に、望月教授らは、「両群のエンドポイント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、主治医として本研究に関与し、登録患者のデータを集めてWebデータ記入用の報告用紙を送った医師は、総数約100人にのぼっている。

4 研究成果 (Lancet 論文)

研究成果は、2006年4月ころには粗稿がまとめられ、最終的に2007年4月、英国の医学雑誌 Lancet 誌に掲載された。論文中において、エンドポイントに関する解析結果について、資料1論文中の図3の通り発表された。

これらのイベント解析データをもとに、Lancet 論文は、本文において、「一次エンドポイントの発生件数は、バルサルタン投与群において、非投与群に比較して少

なかった。」「この違いは二次エンドポイントで見られた脳卒中及び一過性脳虚血発作、狭心症、心不全の減少によるものであった。」とした。ただし、総死亡、心血管死、心筋梗塞、腎疾患の増悪については両群間に差はなかった。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、心不全の予防に有効である」旨の結論を導いている。

5 Jikei Heart Study の問題点

(1) イベント（エンドポイント）データの正確性

調査委員会は、初めに最終統計用データの正確性を検証した。このデータを他学の統計専門家に委託して再解析を行ったところ、Lancet 論文（資料1）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）の数値とすべて一致した。したがって、調査委員会が入手した最終統計用データを用いて統計解析された結果が論文に採用されていることを確認した。

最終統計用データには、患者の氏名やカルテ番号など患者を特定するための情報が存在しなかったが、登録番号（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名との間で患者を特定し、本学附属4病院において該当する患者のカルテを探し、485人分の患者カルテを入手した。

患者カルテのイベントと最終統計用データ中のイベントとの照合を行った結果、最終統計用データにあった47件のイベントについては、いずれも同一患者のカルテ中に同趣旨のイベントに関する記載があり、最終統計用データにイベントが存在するのにカルテに記載がない例はなかった。一方、カルテにイベントらしき記載があるにも関わらず、最終統計用データにおいてイベントが採用されていなかった例が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件であったが、うち1件（バルサルタン投与群）については、大学保有データ中にイベント登録票提出データが存在したため、エンドポイント委員会においてイベントとして不採用となったものと考えられる。

6件の食い違いの原因としては、担当医師によるイベント登録票の報告漏れが

考えられる。担当医師らは個別の登録状況について、すでに記憶が定かでなく、イベント登録票が作成されなかった経緯が特定できなかった。しかし、1件（バルサルタン群）は他病院への緊急搬送例で、その後当院の受診歴がない。1件（バルサルタン群）は狭心症を持つ患者での大腸がん手術前の確認検査としての心臓カテーテル検査であり、イベントとして加えるべきかの判断が難しい症例であった。これらを含む食い違い件数は、バルサルタン投与群3件、非投与群3件であるから、仮にそれらをイベントとして追加しても、論文の有意差を否定するものにはならない。したがって、これら6件の食い違いのみをもって、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。調査委員会としては、Lancet 論文に掲載されているイベントデータについて、人為的なデータ操作は行われておらず、論文中のイベントデータはおおむね正しいと判断する。

（2） 血圧値データの正確性（資料2、3）

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)の比較において、収縮期血圧値の不一致が86件(12.8%)見られた。

附属4病院で照合可能であったカルテ(485名)との照合では大学保有データ①とカルテ記載値が一致することが確認された。

収縮期血圧において130mmHgに近づくように、最終統計用データではいずれも10の位で恣意的に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結果、平均値には差がなく、標準偏差値のみが小さくなっている。このデータ操作の意味は不明である。

さらに、血圧値の検証には利用できると判断できた3081名の大学保有データ②は大学保有データ①と同じく、正しいという判断のもとに、初回登録時から試験最終時に至る収縮期血圧値を二群間で統計解析を行った。その結果、二群間において6ヶ月と12ヶ月時において統計学的には有意な差が生じた。また、最終統計用データとの不一致頻度を合わせて資料3に示した。本研究において治療開始以降において二群間の血圧には有意な差がないことが、その後のイベント発生を評価する上で重要な前提である点を考えると有意差が出ないように値を操作した可能性が考えられる。

患者データを送付しただけの医師達には、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から医師がデータ操作に関与したことはないと考えられる。

調査委員会としては血圧値データのデータ操作は統計解析段階においてなされたものと考えている。後記の通り、本研究のデータ解析を担当した大阪市立大学非常勤講師の肩書を持つノルバティス社の社員（以下〔A社員という〕）は当調査委員会に「データ解析には関与していない」と客観的資料に反する証言をしていることから、その証言は全体的に信用できない。

(3) データ管理及びデータ解析（資料4、5）

研究実施計画書によれば、登録患者に関する臨床データの管理は、外注先のデータセンターのコンピュータによって一括管理され、データの統計解析は、独立した解析者が行うとされている。

実際の患者データの管理は、次のように行われていた。すなわち、

- ① 本研究に参加した約100人の医師が、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 記入された用紙が、循環器内科において雇用したデータ入力担当者に集められる。
- ③ データ入力担当者が循環器内科等に設置されているパソコン端末からデータセンター（神戸CNS）のWeb入力画面にアクセスして、記入された用紙に基づいて入力する。
- ④ 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が管理保管する。
- ⑤ データセンターは、定期的に患者データをエクセル・データに整理してデータマネジメントチームに電子メールで送付して報告する。
- ⑥ 統計に用いられるデータはデータマネジメントチームあるいは運営委員会から統計解析担当者に送られる計画となっていたが、その事実は確認されず、統計解析担当者のA社員が神戸CNSより直接提供を受けたと推測される。

また、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

の肩書を使うA社員がすべて行った。望月教授らは、これらの統計解析には一切関与しておらず、A社員から受領した解析結果を所与のものとして受領していた。望月教授らにとって、患者データの統計解析過程は、ブラックボックスになっていた。Lancet 論文に掲載されている表及び図も、すべてA社員から望月教授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ものでなかった。

尚、A社員は、「統計解析に関してごく一部の関与にとどまり、図表の提供はしていない」と当調査委員会には証言している。しかし、A社員の証言が全体的に信用できないことは後記記載の通りである。

以上のとおり、本研究においては、データの統計解析がすべてノバルティス社のA社員の下で行われていたという点において、重大な利益相反問題を引き起こしている。バルサルタンの効能に関する臨床研究を行うに際して、もっと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身分を明示せずに行うということは、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資金提供者とは独立していた。」「資金提供者は、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。」との記述がある。しかし、これらの記述中の「資金提供者」がノバルティス社を指していることは明白であって、患者データの統計解析がすべてA社員の下で行われた事実、A社員の下で作成した表及び図がそのまま論文中に掲載されている事実と照らし、これらの記述は不実であることが明白である。

Lancet 論文は、この不実記述の一事をもって、すでに科学論文としての価値がないといっても過言ではなく、そのような不実記述をした望月教授の責任は極めて重い。

(4) 奨学寄附金

Jikei Heart Study は、ノバルティス社が販売するバルサルタンの有効性に関する臨床研究である。望月教授らは、計画段階からノバルティス社の社員 (MR) に相談し、また、望月教授の循環器内科に対してノバルティス社から奨学寄附金

が提供された。

本学の経理資料を調査したところ、循環器内科に対するノバルティス社からの奨学寄附金は、2005年から2007年までの3年間で合計8400万円であった。2004年以前については、経理資料が廃棄されたため不明である。

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。用途は、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・外注費等適切な目的に充てられており、個人的な流用等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用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、奨学寄附金使用規定から逸脱せず、利益相反ルールに違反するものではないと考えられる。

(5) A社員の供述

調査委員会は、早くからノバルティス社に対し、本研究のデータ解析を担当した同社A社員からの事情聴取に協力するよう要請した。これに対し、ノバルティス社は、「A社員はすでに当社を退職し、本人が調査に応じられないとの意向を示しているので、会社としては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なかった。しかし、ごく最近に至り、同社からA社員との面談を準備するとの連絡があり、先週末にA社員との面談が実現した。

面談は、本学本部建物内で約2時間45分にわたって行われ、ノバルティス社の代理人弁護士（某大手法律事務所所属）1名が同席した。

調査委員長らの質問に対し、A社員は、要旨次のとおり供述した。

- 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前とともに記載され、論文中に「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件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、望月教授に対して抗議したことがある。
- ② データ解析を行ったのは医局の先生達である。ただし、自分が時々医局に呼ばれて、先生達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。だいいち自分は英語もできない。自分が本件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望月教授らに提供したこともない。
- ④ データセンターの神戸CNS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から入手したことはない。患者データを望月教授らから受領したことはあるが、解析のお手伝いをするために一時的に短期間預かっただけであり、データの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、自分は関係していない。

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て、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の説明を求めると、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。さらに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、望月教授以下、研究にかかわった多数の医師は、口をそろえて「データ解析はA社員が行った。自分達には、データ解析の知識も能力もなく、自分等がデータ解析を行ったことはない。」と述べており、また、上記報告書以外にもA社員がデータ解析を行った証拠資料が存在するので、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であり、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。

IV Lancet 論文の評価

以上のとおり、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（エンドポイント）データは、カルテとの照合の結果、おおむね合致した。このデータに関して人為的にデータ操作が行われたとは考えられない。

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、遺憾ながら、何者かによってデータが人為的に操作されていると考えられる。大学保有データ②が正しいとして判断すると、6ヶ月、12ヶ月のデータには二群間に有意差が生じている。この血圧値のデータ操作によるイベント（エンドポイント）解析結果への影響は未知数であり、その意味では、バルサルタンが、他の降圧剤に比較して脳卒中、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いう論文の結論部分の正当性を判断することはできない。

Lancet 論文中には、研究の重要な要素であるデータ解析過程に関して、ノバルティス社の現職社員の関与が伏せられ、かつ事実と異なる記載があり、さらには、論文で採用された血圧値はデータ操作があつて正しいものではないから、Lancet 論文は、科学論文としての基本において欠陥があり、信頼性を欠くものといわざるを得ない。

V 今後の大学としての対策

当時、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が、臨床研究審査委員会（2004年4月より審査開始）は設置されていなかった。また、その時点においては利益相反に関する規定を設けていなかった。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、現在は臨床研究に関与する研究者について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。

今回このような問題が発生した事実を深く反省し、今後の対策として、さらに以下の点を整備していきたい。

1 科学研究行動規範の制定

本学では科学研究行動規範が制定されていないので、今後は科学研究行動規範を策定して、研究に従事するすべての者に周知徹底を図る。

2 臨床研究及び医学研究倫理の教育の充実

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の教育を充実させ、医学研究を適切に遂行できる人材を育成する。

3 臨床研究センターの設置

医薬品の臨床試験の実施の基準とは異なり「臨床研究に関する倫理指針」では被験者保護は謳っているが、臨床研究の科学的な質とデータの信頼性の確保については述べていない。しかし、今後は指針が求めるか否かに関わらず、本学において臨床研究が適切に実施されるように臨床研究センターの設置を検討する。臨床研究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・充実する。

- (1) モニタリング部門：臨床研究センタースタッフによりモニタリングを行う。臨床研究の進行と共に、モニタリングを逐次的に行うことにより、臨床研究の品質と信頼性を確保できるようにする。
- (2) データマネジメント部門：規模の大きな研究においてはデータマネジメントがしっかりしていなければ、臨床研究の科学的な質とデータの信頼性を確保することは困難である。そこで、データマネージャーを選出してデータマネジメントの充実を図る。
- (3) 登録・割付部門：臨床研究における被験者の登録及び割付を、研究者ではなく臨床研究センターにおいて実施できる体制を構築する。
- (4) 統計解析部門：学内において適切な統計解析を実施できる体制を構築する。
- (5) 臨床研究実施計画書の作成支援部門：臨床研究実施計画書の作成経験の豊富な人材を活用して、支援体制を構築する。
- (6) 臨床研究教育部門：臨床医を対象に臨床研究の科学・倫理・規制を教育する。
- (7) 監査部門：臨床研究センターとは組織上、異なる部署として監査部門を設置して、モニタリング等が適切に行われているか否かを監査し、臨床研究の科学的

な質とデータの信頼性を保証できるようにする。

4 対策の進捗状況の検証

以上の対策が適切に整備され有効に機能しているかどうかを、外部委員を中心とした検証委員会を設置して検証する。

VI 終わりに

当該薬剤に関する対応窓口を附属4病院に設置し、患者様の不安、ご意見に対応いたします。

患者の皆様、医療の発展にご理解とご支援を頂いている皆様に多大なるご心配とご迷惑をおかけし、また臨床研究に対する不信を招いたことを心からお詫び申し上げます。

VII 関連論文

主論文

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;369:1431-39

サブ解析論文

Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens 2010;28:1150-57