

NAGOYA HEART Study に係る問題についての検討委員会資料

国立大学法人名古屋大学

(1) 今回の研究の概要

(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。

試験終了時の血圧は、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、循環器内科学への寄附金を使用しているが、寄附目的は限定されておらず、また、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文書保存年限を経過しているため正確な数字を確定できない。

(3) これまでの経緯

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。
- 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。
- 8月 2日(金) 第3回公正研究調査専門委員会を開催した。

(4) これまでの大学の調査の概要

①調査方法

- ・データの検証（カルテとの突き合わせ等）

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を外部委託により開始した。また固定解析データの再解析による論文結果との照合を行う。

- ・関係者へのヒアリング等

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) 関係教員等にヒアリングを行った。

(5) 今後の調査予定

- ・データの検証（カルテとの突き合わせ等）

141症例の照合結果を受け、11月を目処に中間報告の予定である。

また、論文に関する調査に並行して利益相反についても調査を行っており、この点についても調査結果が出しだい報告する予定である。

- ・関係者へのヒアリング等

ノバルティス社元社員へのヒアリングを予定している。

(6) その他