

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 説明資料

2013年8月9日

ノバルティスファーマ株式会社

ディオバン（一般名：バルサルタン）について

- 降圧薬としての有効性、安全性は確認されている
 - 2000年に高血圧症の効能・効果で承認
 - 2010年には再審査結果通知（承認内容に変更なし）
- 5つの大規模医師主導臨床研究は、本剤の承認・上市後に実施され、承認審査、再審査及び添付文書の更新に使用されていない。また、5つの臨床研究に関与した元社員および元社員が所属していた組織は、これらの業務に関与していない。
- 海外で先行して開始されていた臨床研究を背景として、日本でもディオバンが医師主導臨床研究の対象として取り上げられたと考えられる。
 - 心血管系イベントを指標とした研究は、海外ではGCP下で先行実施
 - Val-HeFT試験（心不全）：N Eng J Med, 2001
 - VALIANT試験（心筋梗塞後の治療）：N Eng J Med, 2003
 - 海外では心筋梗塞後の治療及び心不全の治療薬として追加効能を取得
 - 心不全：米国2002年、英国2004年など、これまでに89ヶ国
 - 心筋梗塞後の治療：米国2005年、英国2004年など、これまでに85ヶ国

ノバルティスファーマによる社内調査について

スイス本社から委託された第三者による調査結果（7月29日公表）

- 元社員の関与が問題となって以降、ノバルティスファーマは社内調査を実施。ノバルティスファーマのスイス本社は、独立第三者調査機関（モリソン・フォースター外国法事務弁護士事務所 伊藤 見富法律事務所（外国法共同事業事務所））に調査を委託
- この調査は、ノバルティスの経営陣から影響を受けないよう独立して行われ、17名の弁護士と法務専門家から構成されるチームにより実施された
- 調査の範囲は、以下のとおりであった
 - ノバルティスの業務内容
 - 当該元社員を含むノバルティス社員の関与
 - 奨学寄附金その他の資金提供
 - 社員の関与についてのノバルティス経営陣の認識

調査方法

■ 聞き取り調査

- 当該元社員に実施（退職前に2度実施）
- 当該元社員の上司及びその他社員など、社員14名及び元社員2名に実施（重要な社員からは、第2次聞き取り調査も実施（総計23回、約32時間））
- 経営陣に対しても実施

■ 記録の収集、調査

- 関連部署の長から、関連する紙文書および電子文書を収集
- 関連文書を保有している可能性のある社員を特定し、ハードドライブとEメールを収集（約2,000 ギガバイト、約120万の電子文書を収集）し、15万以上の電子文書を調査

■ 利益相反、医師主導臨床研究への社員の関与、医師主導臨床研究への助成金提供に関する、ノバルティスファーマの方針・手順を検討

調査結果の概要（1/2）

1. 当該元社員は、度合は異なるものの、5つの研究に関与していた。概して、研究デザイン、データ割付方法の開発、研究事務、統計解析、論文執筆に参加していた。また当該元社員は、少なくとも2つの医師主導臨床研究におけるエンドポイント委員会に出席したことを含め、研究者とともに数多くの委員会に出席していた。
2. もう1人の元社員は5つの医師主導臨床研究の1つ、SMARTに関与していた。この元社員は当該元社員の部下で、弊社を2007年に退職した。
3. 当該元社員は、データが固定される前後ともに、入力された研究データを入手することができた。しかし、入手できた文書からは、どのような方法でデータを入手したのかは明らかではなかった。また、当該元社員によるデータの操作があったかどうかを示す証拠はなかった。
4. ノバルティスファーマの社員は一般的に、当該元社員による研究への関与は、当該元社員が社員としてではなく大阪市立大学の非常勤講師として研究に参加していたため、許されると思い込んでいた。

調査結果の概要 (2/2)

5. 当該元社員らのノバルティスファーマのアドレスを送信元として受信されたEメール及び様々な文書や関係者の証言から窺える状況によると、5つの医師主導臨床研究の研究者は、当該元社員らがノバルティスファーマの社員であることを認識していた、ないしは認識して然るべきであったといえる。
6. 当該元社員らの上司と経営陣の一部の者は、当該元社員の研究への関与の程度について認識していた、ないしは認識して然るべきであった。一方、経営陣のうちの上層部の者は当該元社員の日々の業務については把握していなかったと考えられた。
7. これら5つの研究は、ノバルティスファーマの奨学寄附金による支援を受けていた。これらの奨学寄附金は、名目上は用途を特定していないが、ノバルティスファーマは奨学寄附金が当該研究の支援に用いられることを意図及び期待していた。また奨学寄附金を受け取る側も、奨学寄附金が研究の支援を意図していることを認識していた。

調査結果の主要ポイント

- 5つの医師主導臨床研究について、程度の差はあれ、元社員が関与
 - 当該元社員の関与について上司が認識しており、支援していた
- しかしながら、大部にわたる文書を精査したにもかかわらず、
 - 当該元社員がデータの意図的な操作、ねつ造、改ざんなどを行ったことを示す証拠は認められなかった
 - 上司が、ノバルティス ファーマに有利な結果を出すためにデータの操作、改ざんを指示したことを示す証拠も認められなかった

調査の限界

- 時間の経過
 - 重要な社員の多くが退職。退職した社員の中には調査できない者がいた
 - ある時期の関連文書は入手できなかった
- 元社員が本件研究に関する業務に使用していた個人所有のコンピュータについて、本人が提出を拒否したため、調査できなかった
- データを保有していないため、研究論文で導かれている結論の整合性を確認するための独立した分析を行うことができなかった

今後の調査及び関係者の処分等

- 今後の調査予定
 - 各大学が実施している調査等、あらゆる調査に全面的に協力して真相の解明に当たり、私たちの責務として、二度とこのようなことが起こらないよう、再発防止を徹底していく所存です
- 関係者の処分等
 - 当該元社員の上司に対し、社内規定に基づき懲戒処分を行った
 - バルサルタン関連講演会の開催を8月末まで自粛している

再発防止策

■ プロモーション資材の審査プロセスの厳格化

審査委員会に先だって、引用論文の弊社との潜在的な利益相反関係をチェックし、審査委員会ではチェック内容の妥当性をさらに審査する

■ 社員教育

- 7月1から5日まで、医療用医薬品のプロモーション活動を自粛し、コンプライアンス研修を実施した
- 継続的に、企業理念、行動規範・コンプライアンスの研修を実施する

■ 医師主導臨床研究に関する手順の強化

- 規模の大きなものから、用途を規定しない奨学寄附金から、契約による臨床研究（2010年手順書制定）に移行している
- 社員の大学・研究機関における研究活動等の記録とモニター
- 社外での講演・講師・執筆活動の管理を強化し、社外研究業務に関わる場合は、大学・会社間の契約を結ぶこととした

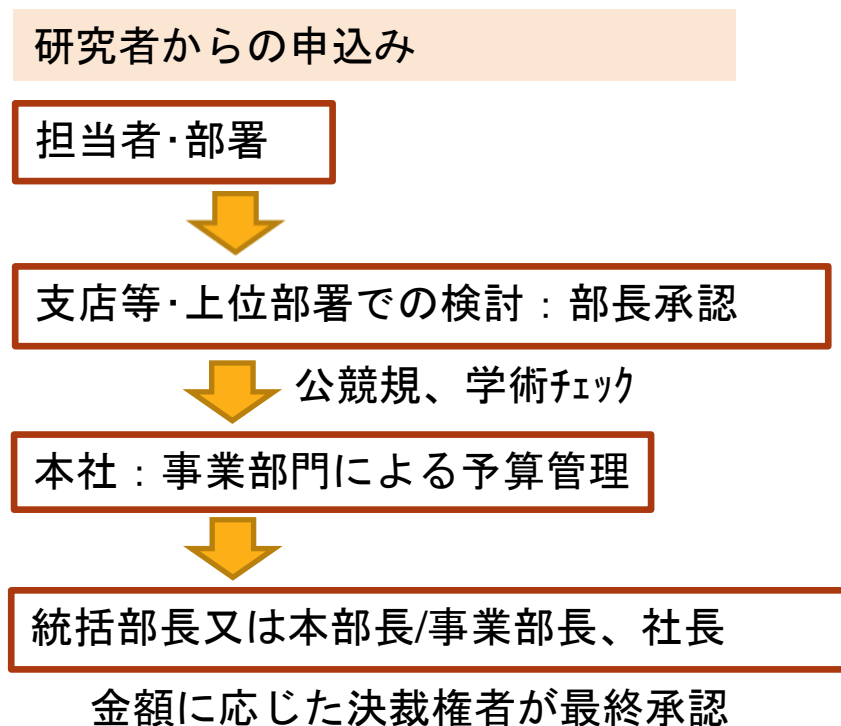
■ 社長直下の本件に係るコンプライアンス委員会を設置の上、真相究明の調査ならびに再発防止の徹底

奨学寄附金による医師主導臨床研究の支援

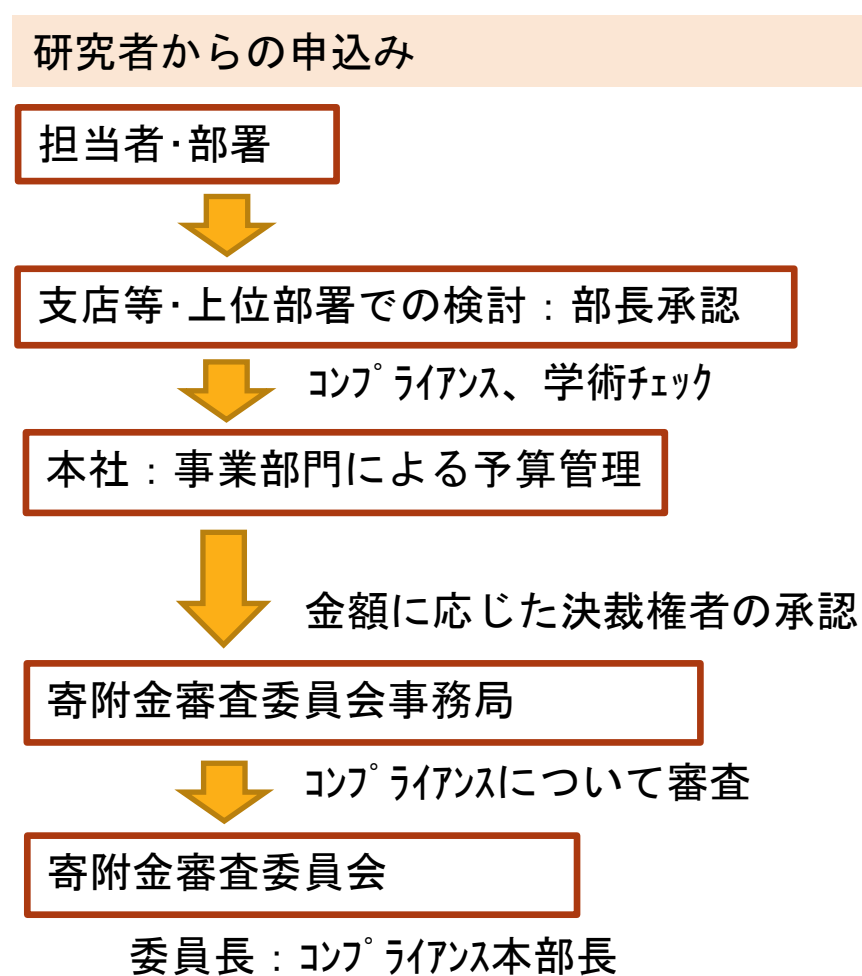
- 5つの大規模医師主導臨床研究の実施期間中、ノバルティスファーマは各臨床研究の主任研究者が主宰する教室に対して、奨学寄附金による支援を行っていた
- 奨学寄附金の提供に際して用途を指定していないため、実際に臨床研究に使用された寄付金額を把握していない
- ノバルティスファーマにおける奨学寄附金の管理
 - 奨学寄附金の予算は、一般管理費（項目：奨学寄附金）として計上
 - 2007年4月に寄附金審査委員会設置－社内審査体制の強化

奨学寄附金の意思決定フロー（過去と現在）

過去（2007年以前）



現在（2007年以降）



奨学寄附金額

- 5つの医師主導臨床研究の主任研究者が主宰する研究室に対する奨学寄附金額の推移*1

単位：百万円

		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	合計
慈恵医科大学	試験期間	★					▲			◆			
	寄附金額	40.0	31.7	32.0	31.0	32.0	21.0	—	—	—	—	—	187.7
千葉大学	試験期間	★									▲	◆	
	寄附金額	32.5	32.5	30.0	30.0	31.0	30.0	30.0	30.0	—	—	—	246.0
京都府立医科大学	試験期間			★					▲			◆	
	寄附金額*2	—	33.0	60.0	45.0	46.0	47.5	45.8	45.8	31.5	21.3	5.8	381.7
滋賀医科大学	試験期間		★				▲	◆					
	寄附金額*3	1.0	10.0	22.5	15.0	16.0	0.0	1.0	—	—	—	—	65.5
名古屋大学	試験期間			★								▲	
	寄附金額	13.0	1.0	38.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	15.0	5.0	252.0

- ★：症例登録開始、▲：主論文公表年、◆：関連論文公表最終年
- 暦年（1月～12月）の支払いデータ

*1：主任研究者が在職中の研究室に対する奨学寄付金を計上

*2：2008年以前は、（財）京都府医学振興会宛に支払

*3：目標症例数は500症例であった。（他は3,000症例）

臨床試験に要する費用

- 試験実施期間、試験デザインなどにより大きく異なる
- 平均的な額
 - 治験の場合（GCP準拠）

治験開始年	1999-2001	2002-2003	2004-2005
1症例当たりコスト (中央値)	¥ 1,575,485	¥ 1,977,309	¥ 1,756,363

(出典) 「国内の治験環境：治験依頼者側から見た治験を円滑に行うための課題」
(臨床評価36巻3号 2009年)

- 委受託契約型の場合（ノバルティスの場合）
1症例当たり20万円~200万円程度で、研究により大きく異なる

プロモーション資材の社内審査

- 社内審査体制
 - 2003年～ 資材審査のための社内委員会設置
 - 2012年～ 審査委員会の権限強化（非プロモーション資材等も対象）
- プロモーション資材に対する審査要件
 - 薬事法を含む関連法規に則る
 - 医療関係者等との関係に関する社内規則、製薬協コード・オブ・プラクティス、公正競争規約の遵守
 - 製薬協・日薬連が作成した資材作成に関連するガイドラインへの適合性を確認
 - 添付文書を含む当局の承認事項に合致している
 - 添付文書記載の安全性情報の注意喚起が適切な表現である
 - 科学的に妥当である（引用文献、学会発表との整合性）
- 今回、COI マネジメントについて、基準を追加して強化した
 - 引用データ（文献、学会発表等）のCOI 状態を確認（資金提供、社員の関与）し、開示が適切でない場合は引用しないこととした

関係論文のプロモーション資材としての使用

- 関係論文のプロモーション資材としての使用状況
 - 2007年4月27日（JIKEL Heart Study 論文公表）より使用を開始（予告広告は2006年7月より開始）。
 - 資材数（種類）：推計495種類（バルサルタン関連全1384資材中）

2006年～現在	JHS	KHS	SMART	VART	NHS
説明用資料	265	190	84	90	74
広告	88	32	24	6	21
ウェブ	45	48	10	20	8
その他	21	15	8	2	6
合計	419	285	126	118	109

（注）1つの資材で複数の論文が使用されている場合は重複計上

- 論文撤回等による使用中止
 - KYOTO Heart Study 関連論文に関する資材は、論文の撤回を受け、2013年2月4日以降は使用中止
 - その他の関連論文に関する資材についても、本件に関する指摘を受け、2013年5月20日以降は使用中止

関係論文のプロモーション資材への使用

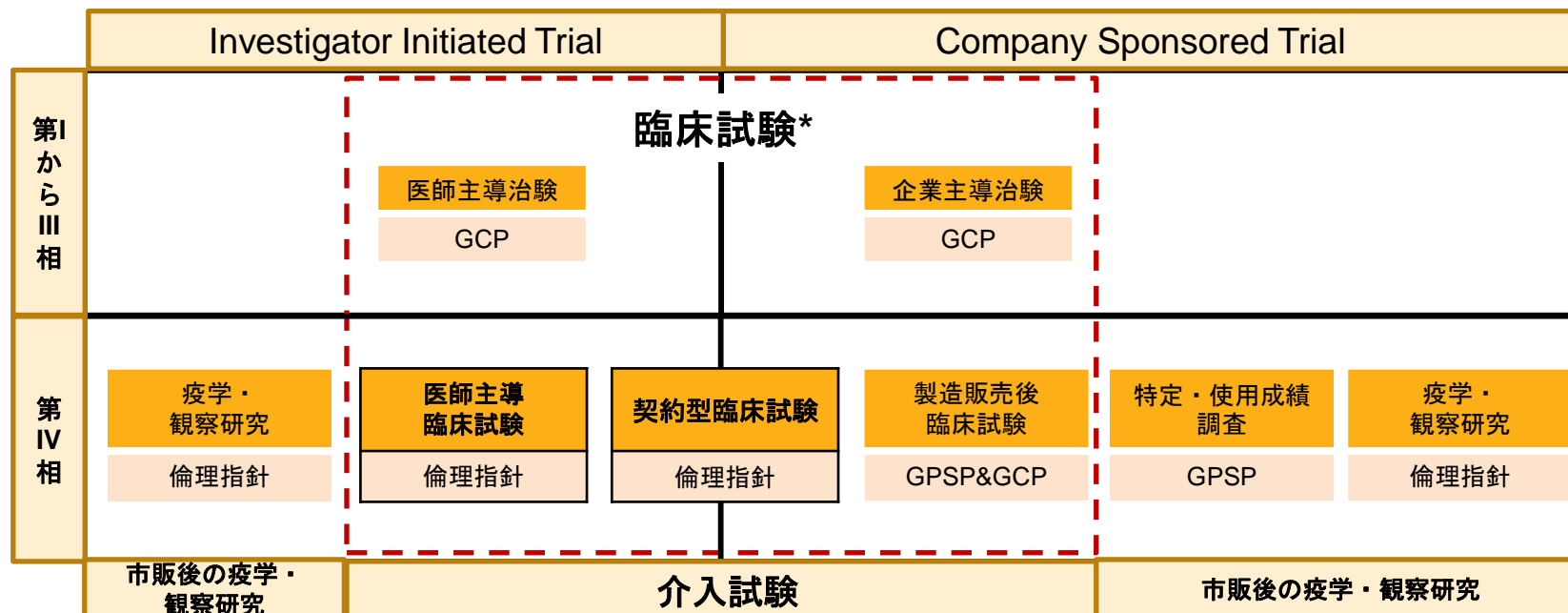
■ 弊社関係者の当時の認識

- 当該元社員による研究への関与は、当該元社員が社員としてではなく大阪市立大学の非常勤講師として研究に参加していたため、許されると思い込んでいた
- 関連論文は公表されたものであり、ピア・レビューを受けた研究成果であることから、試験成績を疑う視点で検討することなく、通常の公表論文と同様にプロモーションに使用することは可能と判断していた

臨床研究に関する研究・試験の定義

上段：試験名称

下段：従う法律、指針



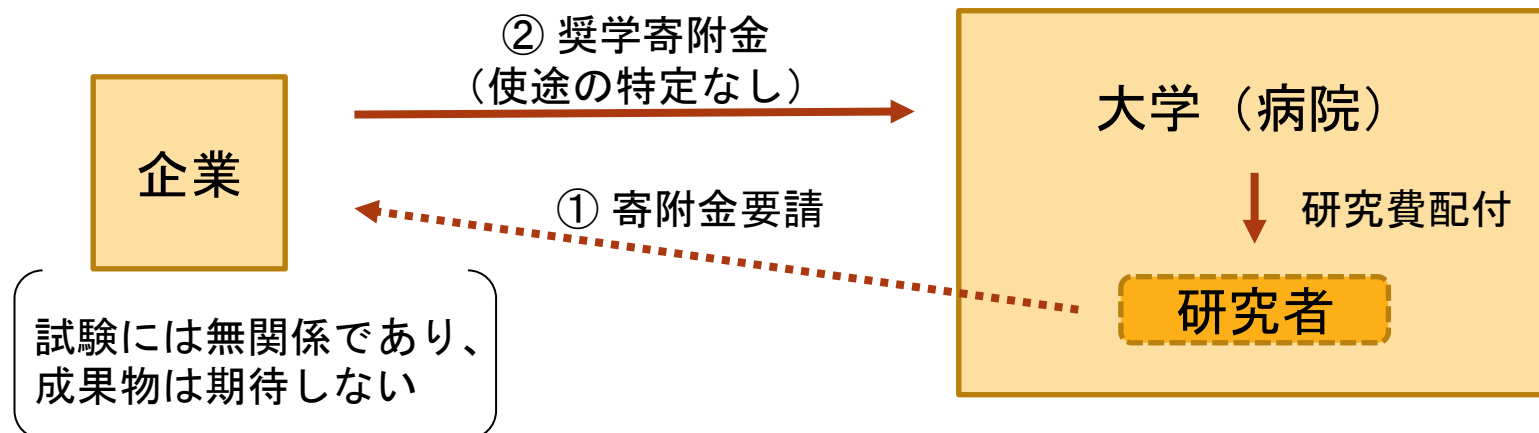
注釈：* 臨床試験とは、臨床研究のうち介入試験のことを指す

脚注：GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)、GPSP(医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準)、倫理指針(臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針)

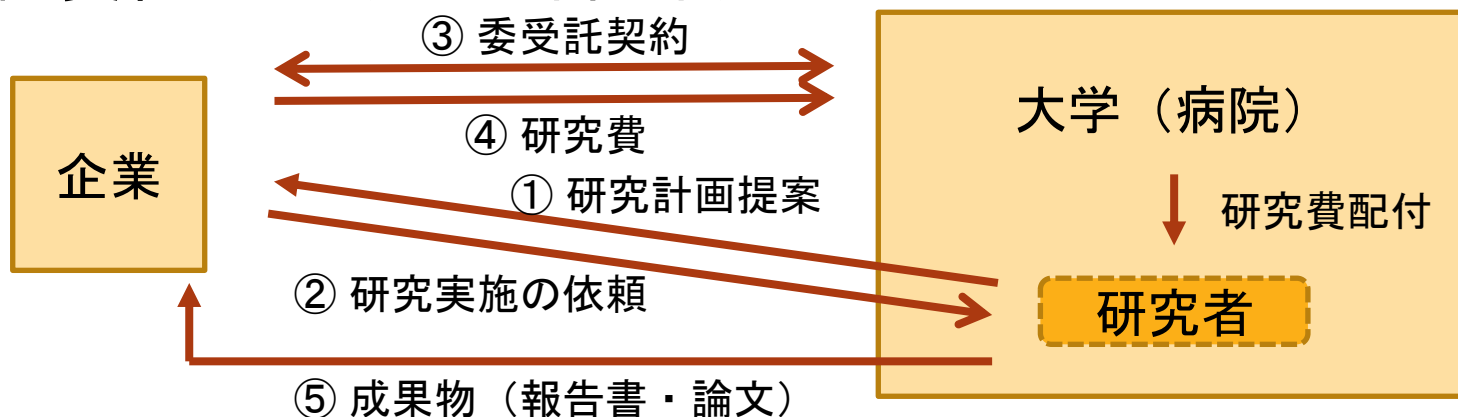
出典: 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol.44, No.4 304-309 (2013年)

奨学寄附金方式とノバルティスの委受託契約方式

■ 奨学寄附金方式



■ 委受託契約方式 (2010年開始)



企業は研究に介入しない (手順書で規定)

医師主導研究：資金の違いについて

	奨学寄附金	委受託研究契約
資金の用途	<ul style="list-style-type: none">• 用途を特定しない• 研究者が自由に使える	<ul style="list-style-type: none">• 研究費の内訳を取り決め• 契約書で取り決めた用途にしか使用できない。
研究費の算定根拠	<ul style="list-style-type: none">• 企業は、検証ができない	<ul style="list-style-type: none">• 対価に見合った妥当な研究費を合意
資金納入の対象	<ul style="list-style-type: none">• 不特定の研究に対する助成	<ul style="list-style-type: none">• 特定の研究計画に対する対価
研究の成果物	<ul style="list-style-type: none">• 企業に成果物を渡す義務はない	<ul style="list-style-type: none">• 成果物(結果報告書、論文)を研究委託者に提供する
研究結果の公表	<ul style="list-style-type: none">• 資金の用途が限定されていないので、研究結果の公表は研究者の裁量	<ul style="list-style-type: none">• 契約書に明記し、結果の如何に拘わらず、公表の義務を負わせることが可能

ノバルティスファーマのコミットメント

- 各大学が実施している調査等、あらゆる調査に全面的に協力して真相の解明に当たります
- 私たちの責務として、二度とこのようなことが起こらないよう、再発防止を徹底していく所存です
- 臨床研究への新しいかかわりとして、弊社が2010年から独自に推進している透明性のある契約型臨床研究に移行していきます
- 臨床研究の品質保証を改善する仕組み作りに積極的に貢献したいと考えております

參考資料

バルサルタンの有効性と安全性

(エナラプリル*を対照とした第3相試験)

- バルサルタン投与群で73.0%，エナラプリル投与群で63.8%の血圧下降が認められ、非劣性が検証された。すなわち、バルサルタンの降圧効果は当時の高血圧治療の標準薬であるエナラプリルと同等であることが確認された。
- 副作用症状、合併症・偶発症、臨床検査値異常変動の発現などを考慮し、総合的に判定した概括安全度において、「全く問題がない」と判定された症例の割合は、バルサルタン投与群で71.1%，エナラプリル投与群で56.6%とバルサルタンはエナラプリルに比べて安全性に優れることが確認された。

<降圧効果判定の成績>

薬剤群	「下降」の率	「下降」の率の差 [90%信頼区間]	2標本 Wilcoxon 検定
バルサルタン群	73.0% (111/152)	9.2% [0.5~17.9%]	Z=0.827 p=0.408
エナラプリル群	63.8% (97/152)		

<概括安全度>

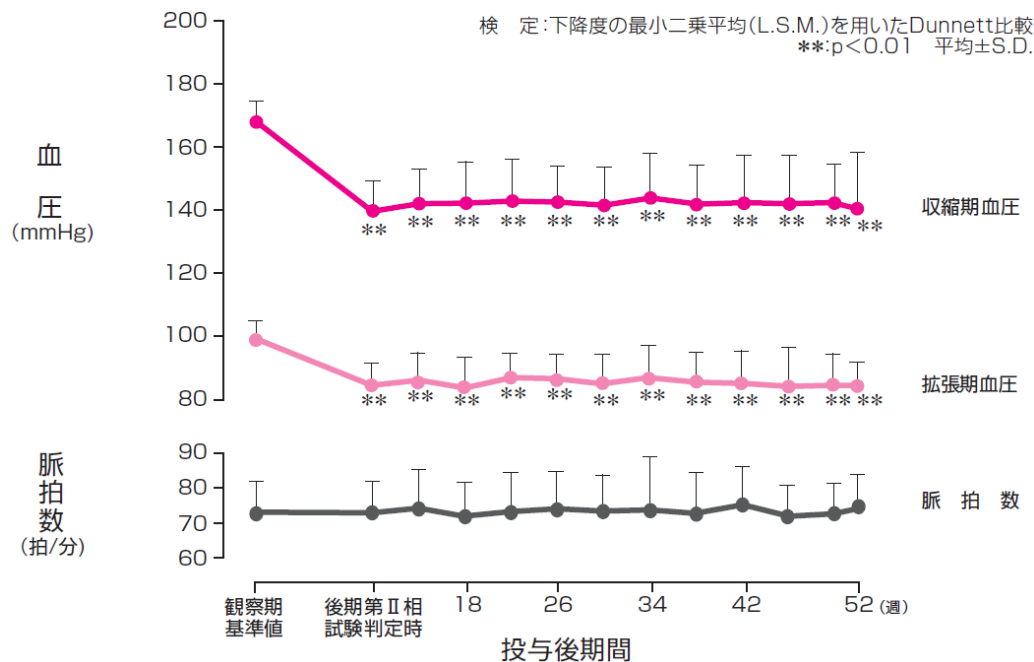
薬剤群	「全く問題がない」の率	「全く問題がない」の率の差[90%信頼区間]	2標本 Wilcoxon 検定
バルサルタン群	71.1% (108/152)	14.5% [5.5~23.4%]	Z=3.137 p=0.002
エナラプリル群	56.6% (86/152)		

*:エナラプリル:アンジオテンシン変換酵素阻害剤

バルサルタンの有効性と安全性 (長期投与試験)

- 単独療法、利尿降圧薬併用、Ca拮抗薬併用のいずれの療法においても、投与前に対して有意かつ安定した血圧降下が投与52週に至るまで維持された($p < 0.01$)。脈拍数については変動は認められなかった。
- 副作用症状は、単独療法では70例中8例(11件)11.4%、利尿降圧薬併用では22例中2例(3件)9.1%、Ca拮抗薬併用療法では12例中1例(2件)8.3%に認められ、長期投与による特異的な副作用症状はみられなかった。また、臨床検査値については臨床的に意義ある変動は観察されなかった。

<長期投与における血圧及び脈拍数の推移>



ディオバンの安全性－市販後の安全性

- 再審査終了時までの副作用（使用成績調査対象7,258例）
 - 再審査終了時の副作用報告：計550例 (7.6%)
 - 自他覚症状：322 例 (4.4%)，臨床検査値異常：260 例 (3.6%)
 - 主な報告事象：自他覚症状は，めまい，貧血，頭痛，臨床検査値異常はUA値上昇， γ -GTP 上昇，BUN 上昇（発現率が高かった順）
 - 再審査結果通知日：2010年10月1日
 - 特段の対応が必要となる問題はなく，承認事項を変更することなく通知された
- 市販後の添付文書改訂
 - デイオバンを発売以降，過去12回にわたり適切に安全性情報を改訂している
 - 「重大な副作用」追加の経緯
 - 高カリウム血症（2001年），血小板減少（2002年），間質性肺炎（2003年），ショック，低血糖（2005年），無顆粒球症，白血球減少（2006年），横紋筋融解症（2010年），中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，天疱瘡，類天疱瘡（2013年）

NOVARTIS

バルサルタンを用いた 5つの医師主導臨床研究における ノバルティスファーマ株式会社の 関与に関する報告書

修正版

本報告書の原版では、8ページ目に、当該元社員が SMART の事務局会合、エンドポイント委員会、解析委員会、安全性委員会、運営委員会に出席していた、とありましたが、エンドポイント委員会、解析委員会の記載は第三者調査機関による誤記でした。第三者調査機関による実際の調査結果は、SMART がエンドポイント委員会、解析委員会を備えていたこと、また、当該元社員が SMART のエンドポイント委員会、解析委員会に出席していたことのいずれも認定しておりません。

ノバルティスファーマ株式会社

2013年7月29日

この報告書は、ノバルティスファーマ株式会社が公表するものです。第3章は、ノバルティスファーマ株式会社の本社である Novartis Pharma AG 社から独立した調査を委託された第三者法律事務所により、英文で作成されたものであり、第三者法律事務所は第3章およびその日本語訳を承認いたします。第三者法律事務所はさらに、報告書全編につき、英文および日本語訳をレビューいたしました。

I. はじめに

2013年3月、ノバルティスファーマ株式会社（以下「ノバルティスファーマ」又は弊社）は、「Investigator-Initiated Trials (医師主導臨床研究)」と称される、2001年から2004年の間に開始され弊社製品ディオバン（一般名バルサルタン）を用いた大規模医師主導臨床研究における弊社社員の関与につき、社内調査を開始いたしました。

2013年4月には、ノバルティスファーマの本社である Novartis Pharma AG 社（以下「スイス本社」）が、これら医師主導臨床研究への弊社社員の関与につき、独立した第三者専門家による包括的な調査を開始いたしました。

これら2つの調査の結果、1人の弊社元社員（以下「当該元社員」）が5つの医師主導臨床研究に大幅に関与していたことがわかりました。当該元社員による関与の概略は以下の通りです。

- 当該元社員は、バルサルタンを用いた5つの医師主導臨床研究に関与しており、関与の度合いは研究ごとに異なっていました。また、当該元社員の部下であったもう1人の社員が、5つの医師主導臨床研究のうちの一つに関与していました。
- 研究論文の謝辞には、弊社の社員であることが著者によって開示されることなく当該元社員の名前が記載されていました。
- 当該元社員は、データの解析や、臨床研究のデザイン、データ割付方法の開発、研究事務、統計解析、及び論文執筆に関与していました。データの意図的な操作や改ざんがあったかどうかを示すいかなる証拠も、調査では発見されませんでした。
- 当該元社員の当時の上司の中には、当該元社員のこれら5つの医師主導臨床研究への関与を認識し、支援していた者がいたことが判明しました。しかし、当該元社員が上司からこのように行動すべきとの指示を受けていたとの証左はありませんでした。
- 当該元社員は、当時、ある学術機関（大阪市立大学）の非常勤講師でもありました。このため、当該元社員は、臨床研究に関わる活動と弊社の業務とを区別しておけば、臨床研究に深く携わることができると理解していました。つまり、学術機関における立場により、臨床研究への関与が正当化されると考えていたのです。また、当該元社員だけでなく、当時の上司や他の社員、研究者も同様の考えをもっていました。
- 当該元社員の統計解析における役割は、正式な統計解析機関として5つの医師主導臨床研究の論文に記載されていました。しかし、当該元社員の研究における他の役割、例えばデータ割付方法、論文執筆、研究事務などは開示されておらず、

また当該元社員がノバルティスファーマの社員であることも開示されていませんでした。

- これら5つの医師主導臨床研究をリードした研究者は、当該元社員の医師主導臨床研究への関与の全体像を知っていたものと思われます。
- 当該元社員およびその部下がノバルティスファーマのアドレスから送った E メールおよび様々な文書や関係者の証言から窺える状況により、これらの医師主導臨床研究の研究者の少なくとも数名は、当該元社員およびその部下が弊社の社員であったことを知っていたと思われます。

本報告書では、スイス本社が委託した第三者の専門家による調査が7月5日に終了したことを受けて、当該元社員によるバルサルタンの医師主導臨床研究のデータの意図的な操作や改ざんを示す証拠は発見されなかったことを含め、調査結果の概略をご報告いたします。また、今回の問題に対する弊社の是正策、今後のプロモーション資材の審査の厳格化及び、再発防止策についてもご報告いたします。

II. 本件の経緯

2013年2月1日、European Heart Journal 誌は、京都ハートスタディ (“KHS”)に関する2009年の主要論文を、「報告されたデータの中に重大な問題が存在した」という理由により撤回しました。この論文は、ディオバンによるハイリスク高血圧患者でのイベント発現の抑制効果を従来の療法と比較した研究でした。メディアはその後すぐに、KHS へのノバルティスファーマの関わりについてとりあげ、KHS に関与していたとされる弊社社員（当時）が特定されました。

2013年3月、弊社社長（当時）は、当時得ていた情報に基づき、当該社員は統計方法に関してアドバイスを提供しただけであり、研究の内容やデザインに関わる相談を受けたことはない。さらに、当該社員は大阪市立大学の非常勤講師を兼務しており、統計の世界では有名な人物だとの発言をしました。また、3月には弊社は内部調査を開始し、4月19日にスイス本社の経営陣に報告書を提出しました。この報告書では、当該元社員による KHS への関与は当初把握されていた以上に深いものであり、当該元社員は他の4つの医師主導臨床研究にも同様な関与があったとしています。

スイス本社は、5つのバルサルタンの医師主導臨床研究にノバルティスファーマの社員の関与があった可能性につき調査するため、2013年4月22日に、独立第三者調査機関としてモリソン・フォースター外国法事務弁護士事務所 伊藤 見富法律事務所（外国法共同事業事務所）（以下「モリソン・フォースター」）に調査を委託いたしました。当該事務所には、調査に必要な情報と関係者に接した上で、ノバルティス経営陣のコントロールから

独立した調査を行って結論を出すこと、という指示が出されました。調査は、17名の弁護士と法務専門家から構成されるチームにより実施されました。

2013年5月15日付けで、当該元社員は弊社を辞職いたしました。

2013年5月22日、弊社は、その時点までに得られた調査結果に基づき、諸学会（日本医学会、日本循環器学会、日本高血圧学会）に対し報告書を提出いたしました。ノバルティスファーマ及びスイス本社は、ステートメントを発表し、同報告書に記載されている調査結果の概略を公表しました。ノバルティスファーマの社内調査では、本件の根本的な問題は当該元社員の利益相反につき完全な開示がなされなかったことにあるとしています。

本件は、5月24日に開かれた日本医学会の利益相反委員会で取り上げられ、日本の医師主導臨床研究への信頼性を揺るがす事態との指摘を受けました。

6月3日にはノバルティスファーマはプレスリリースを発表し、利益相反の状態を把握しないまま5つの医師主導臨床研究の論文を引用してプロモーションを行ってきたことにつき、心よりお詫び申し上げます。本件に関する社会的及び道義的責任を受け止め、今後このような事態の再発を防ぐ手段を早急にとることを表明し、是正策の第1段階の概略について公表いたしました。さらに弊社は、このような事態を生じさせたことについて深く反省し、経営陣の報酬を減額する決定をいたしました。

7月5日には、モリソン・フォースターが調査を終了し、スイス本社に調査結果報告書を提出いたしました。

III. 第三者機関調査

A. 調査の範囲と方法

スイス本社は、モリソン・フォースターに、以下の事項に関する調査を委託いたしました。

1. 日本におけるディオバンに関わる特定の医師主導臨床研究に関するノバルティスファーマの業務について
2. これらの医師主導臨床研究への当該元社員を含むノバルティスファーマ社員の関与について
3. これらの医師主導臨床研究への寄付その他による資金提供について
4. 当該元社員のこれらの医師主導臨床研究への関与、及び他のノバルティスファーマ社員によるこれら医師主導臨床研究に関する行為についてのノバルティスファーマ及びスイス本社の経営陣の認識について

調査は、当該元社員が関与していたバルサルタンに関わる以下の大規模医師主導臨床研究に重点をおいて行われました。

- 東京慈恵会医科大学による「JIKEI Heart Study」(“JHS”)
- 千葉大学による「Valsartan Amlodipine Randomized Trial」(“VART”)
- 京都府立医科大学による「KYOTO Heart Study」(“KHS”)
- 滋賀医科大学による「Shiga Micro Albuminuria Reduction Trial」(“SMART”)
- 名古屋大学による「NAGOYA Heart Study」(“NHS”)

4月に調査委託を受けて以降、モリソン・フォースターは、関係従業員 20 名のコンピュータとサーバーの E メールアカウントから電子文書 (E メールと電子ファイル) を収集し、2001 年から現在に至るまでの期間の電子文書をレビューしました。まず、関係社員のコンピュータとサーバーの E メールアカウントから、全部で 2,000 ギガバイト近い電子データを収集しました。様々な方法を駆使して、関連する E-メールを特定し、100 万を超える E メールや他の電子文書が処理され、その中から、15 万を超える関連文書が特定されレビューされました。この電子文書レビューに加え、重要な人物の人事ファイルや勤務評価、弊社のコンプライアンス方針、行動規範、就業規則、組織図など、弊社の法務部門、コンプライアンス部門、経理部門、人事部門にある数多くの紙文書と電子ファイルも収集、レビューされました。

モリソン・フォースターはさらに、弊社の経営陣に対する本件の背景事情に関する聴き取り調査に加え、弊社社員 15 名と、元社員 2 名に対しても聴き取り調査を行いました。中には、2 回以上聴き取り調査を受けた社員もいました。モリソン・フォースターが行った聞き取り調査の回数は、全部で 23 回に及びました。当該元社員に対しては、辞職する前に、合計約 4 時間半に及ぶ聴き取り調査を 2 度に亘り行いました。辞職後は、当該元社員は、追加の聴き取り調査を拒んでいます。

なお、調査には、医師主導臨床研究開始からの時間の経過による限界がありました。重要な社員の多くが既に弊社を退社し、聴き取り調査に応じなかったうえ、関連文書も、ある時期のものは入手してレビューすることができませんでした。また、当該元社員は、個人所有のラップトップコンピュータに保存されている業務活動の記録を調査に供することを拒否しました。

また、モリソン・フォースターは、研究論文で導かれている結論の整合性を確認するための独立した分析は行っていません。そのような分析は、調査範囲外であるとともに、ノバルティスファーマ、その社員のいずれも現在、研究データや被験者のカルテを入手することができる立場にないので、モリソン・フォースターがそのような分析を行うことは不可能でした。当該元社員は、少なくともいくつかの機会において、研究データを入手するこ

とが可能でしたが、モリソン・フォースターによる調査期間中、当該元社員はそんなことができたことを否定していました。また、調査では、当該元社員が被験者のカルテを入手することができたという証拠は確認されませんでした。加えて、5つのバルサルタンの医師主導臨床研究の結論を検討するのに必要な、研究データや被験者カルテを現在入手することができるノバルティスファーマの社員がいるとの証拠は確認されませんでした。

B. 第三者機関による調査結果

第三者機関の調査結果は、以下の通りです。

- 当該元社員は、度合は異なるものの、5つの研究に関与していました。当該元社員の5つの研究への関与の詳細については、第3章Cをご覧ください。概して、研究デザイン、データ割付方法の開発、研究事務、統計解析、論文執筆に参加していました。また当該元社員は、少なくとも2つの医師主導臨床研究におけるエンドポイント委員会に出席したことを含め、研究者とともに数多くの委員会に出席していました。
- もう1人の元社員は5つの医師主導臨床研究の1つ、SMARTに関与していました。この元社員は当該元社員の部下で、弊社を2007年に退職しています。
- 当該元社員は、データが固定される前後ともに、入力された研究データを入手することができました。しかし、入手できた文書からは、どのような方法でデータを入手したのかは明らかではありません。また、当該元社員によるデータの操作があったかどうかを示す証拠はありませんでした。
- ノバルティスファーマの社員は一般的に、当該元社員による研究への関与は、当該元社員がノバルティスファーマの社員としてではなく大阪市立大学の非常勤講師として研究に参加していたため、許されると思い込んでいました。
- 当該元社員らのノバルティスファーマのアドレスを送信元として受信されたEメールおよび様々な文書や関係者の証言から窺える状況によると、5つの医師主導臨床研究の研究者は、当該元社員らがノバルティスファーマの社員であることを認識していた、ないしは認識して然るべきであったといえます。
- 当該元社員らの上司とノバルティスファーマの経営陣の一部の者は、当該元社員の研究への関与の程度について認識していた、ないしは認識して然るべきであったといえます。一方、経営陣のうちの上層部の者は当該元社員の日々の業務については把握していなかったと考えられます。
- これら5つの研究は、ノバルティスファーマの奨学寄附金による支援を受けていました。これらの奨学寄附金は、名目上は用途を特定していませんが、ノバルティスファーマは奨学寄附金が当該研究の支援に用いられることを意図及び期待し、

また奨学寄附金を受け取る側も、奨学寄附金が研究の支援を意図していることを認識していました。その後、ノバルティスファーマは、外部機関による研究に資金を拠出する方法を委受託研究契約の方式に改善し、新しい手続きは透明性の高いものになっています。

C. 5つの医師主導臨床研究における当該元社員の関与

関係者による聞き取り調査及びレビューに供された文書に基づき、モリソン・フォースターによる調査は、当該元社員が5つの医師主導臨床研究のそれぞれに以下のように関与していたとしています。

研究	当該元社員の関与の程度と態様
JIKEI Heart Study (JHS)	<ul style="list-style-type: none"> ● 当該元社員は、固定された被験者のデータを入手可能であったことを認めています。 ● また、上司への E メールの中で、エンドポイント委員会と運営委員会の小委員会での検討のために、データを提示する担当であったことを認めています。 ● 当該元社員が上司に提出していた月例報告書によると、当該元社員は論文執筆委員会、試験事務局会合、解析委員会、安全性委員会、モニター委員会、データモニター会合、データマネージメント会合、ウェブ会合、特別委員会など各種委員会の多くに出席していました。 ● 被験者データが固定される前のデータを格納するデータベースに、当該元社員がアクセスできたことを直接示す文書は存在しませんでした。しかし、データモニター会合とデータマネージメント会合に出席していたこと、当該元社員がエクスポートされたデータのファイルを持っていたことから、当該元社員がそのようなデータを入手することは可能であったことが示唆されます。しかし、どのような方法でこのようなデータを入手することができたのかは明らかではありません。
KYOTO Heart Study (KHS)	<ul style="list-style-type: none"> ● 当該元社員は、上司への E メールの中で、データマネージメントチームの一員として活動していたこと、エンドポイント委員会の資料作成のために保護された被験者データを解凍したことを認めています。また、当該元社員がエクスポートされたデータのファイルを持っていたことも伺われます。ほかの文書にも、当該元社員が、固定前の入力されたデータを入手可能であったこと、そして実際にデータを入手していたことが示されています。しかし、どのような方法でこのようなデータを入手することができたのかは明らかではありません。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 当該元社員は、固定後の被験者データを入手可能であったことを認めています。 ● 当該元社員の上司に対する月例報告書によると、当該元社員は事務局会合、エンドポイント委員会、解析委員会、安全性委員会、データモニター委員会など多くの委員会に出席していました。 ● 当該元社員が統計解析を行い、出版された論文の原稿の一部を執筆したことも文書に示されています。
<p>Valsartan Amlodipine Randomized Trial (VART)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 当該元社員の関与は、研究の体制と研究のオペレーションに関する助言に限られていたことが、文書に示されています。 ● 関係者の1人の証言によると、当該元社員と研究者の1人との間に生じた亀裂により、当該元社員は VART の研究者たちとほとんど接触がなかったと考えられます。 ● 当該元社員は、VART のデータベースにログインする認証情報を与えられていたことが文書に示されています。当該元社員が実際にデータベースにアクセスしたかどうかを示す証拠は見つかっていません。 ● VART に関するある論文の原稿を論文公表の前に当該元社員が受け取っていたことも、文書に示されています。当該元社員が、原稿に対しコメントをしたか、あるいは、原稿を校正したかどうかを示す証拠は見つかっていません。
<p>Shiga Micro Albuminuria Reduction Trial (SMART)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 当該元社員が、研究の体制の構築と研究のデザイン開発に関わっていたことが、文書に示されています。 ● 当該元社員は、固定された被験者データを入手可能であったことを認めています。被験者データが固定される前のデータを格納するデータベースに、当該元社員がアクセスできたことを直接示す文書は存在しませんでした。 ● 当該元社員の上司に対する月例報告書によると、当該元社員は事務局会合、安全性委員会、運営委員会に出席していました。 ● 当該元社員の部下はより広範に関与していました。当該部下は、研究プロトコルを策定し、研究の体制を確立し、データ収集と解析のためにウェブ上でのネットワークを開発し、業務委託先との間で必要な契約を作成し、コンピュータを購入し、中間解析会議用に資料を作成し、会議の運営を担当し、被験者データのフォローアップを行い、データの質管

	理をし、統計解析を行ったことが、文書から伺われます。
NAGOYA Heart Study (NHS)	<ul style="list-style-type: none"> ● 当該元社員が、研究体制づくりに関与していたことが、文書に示されています。 ● 当該元社員は、固定された被験者データを入手可能であったことを認めています。被験者データが固定される前のデータを格納するデータベースに、当該元社員がアクセスできたことを直接示す文書は存在しませんでした。 ● 当該元社員の上司に対する月例報告書によると、当該元社員は事務局会合、解析委員会、安全性委員会、運営委員会に出席していました。 ● 被験者データが固定される前の入力されたデータを、当該元社員が入手したことを直接示す文書は存在しませんでした。しかし、安全性委員会に出席していたことから、当該元社員がそのようなデータを入手することは可能であったことが示唆されます。 ● 同様に、解析委員会に当該元社員が出席していたことは、当該元社員が統計解析を行っていた可能性を示唆しています。これは、他の文書によっても裏付けられています。

IV. 利益相反問題の発生原因

ノバルティスファーマの調査およびモリソン・フォースターによる内部調査の両方により、5つの医師主導臨床研究における当該元社員の関与、そして当該元社員の名前がノバルティスファーマとの関係を正しく開示することなしに発表論文に記載されるという結果になった要因がいくつか特定されました。

A. 利益相反問題および医師主導臨床研究に対する理解不足

5つのバルサルタンの医師主導臨床研究が開始された2001年から2004年当時、医師主導臨床研究における利益相反を明確に規定したガイドラインが存在していませんでした。また、当該元社員およびその上司は、製薬企業の社員の医師主導臨床研究に対する関わり方についての理解が十分ではありませんでした。さらに、ノバルティスファーマの社内教育でも、第三者臨床研究から生ずる利益相反の問題に関する問題について十分に取上げていませんでした。

B. プロモーション資料の審査プロセスの不備

ノバルティスファーマでは、研究論文を引用したプロモーション資材は、社内審査委員会の承認を得る規則になっています。しかし、この審査委員会による研究論文のレビューは、医薬品の使用が薬事承認の範囲内であることの確認や、医薬品の有効性と安全性の情報が適正に記載されているかの確認などに限られ、論文が弊社による資金的支援あるいは社員の研究関与による潜在的利益相反を正しく開示しているかをチェックする機能は有していませんでした。

V. 再発防止策

6月3日付けの公式の謝罪の後、ノバルティスファーマは、スイス本社との監督と支援の下に、本件の再発防止のために一連の是正処置を開始しています。

A. プロモーション資材の審査プロセスの厳格化

プロモーション資材の審査プロセスにおいて、利益相反についてもチェックができるように現行審査プロセスを厳格化します。また、こうしたプロセスの変更を、速やかに社内研修教材に反映します。潜在的利益相反の確認と適切な対応を継続的に徹底し、さらに、社員のアカデミアとの兼業や社外における研究活動をモニターし、記録する社内規定を制定します。具体的には、以下のような審査プロセスを運用します。

- プロモーション資材の作成責任部署は、予め定められたチェックシートを用いて、引用する論文が弊社との利益相反を適正に開示しているかを確認し、その確認結果を審査の依頼に際して審査委員会に報告します。
- 審査委員会の事務局は、そのチェックシートの内容の妥当性を社内のデータベースと照合して確認し、その適格性を確認した上で、審査への移行を決定します。
- 各審査担当部署は、責任部署としての審査の役割に加えて、あらゆる入手可能な情報に基づき、利益相反上の問題が生じていないかについて注意を払って慎重に審査します。

B. 社員教育

7月1日より5日まで、ノバルティスファーマは、医療用医薬品のプロモーション活動を自粛し、コンプライアンス研修を実施しました。この研修では、5つの医師主導臨床研究に関連する問題を全社員で共有し、関連する法令や新たに制定したガイドラインなどを含め社内のルールと手順の遵守について学習しました。具体的には、外部講師による講演、グループディスカッションをプログラムに組み入れて、参加した社員一人ひとりの自覚を高めるよう工夫しました。

今後も、プロモーション資材を作成する部署を中心に、定期的に利益相反に関する社員教育を行う予定です。

<研修プログラムの主要内容>

- 利益相反（外部講師による講演を含む）
- 医師主導臨床研究

- 利益相反事案の現状と課題
- 公正競争規約
- ノバルティスファーマの社員行動規範および利益相反に関する方針

C. 医師主導臨床研究に関する手順の強化

ノバルティスファーマは、規模の大きい研究から順次、用途を規定しない奨学寄附金から契約による臨床研究に移行しています。弊社はまた、第三者/医師主導臨床研究の実施について許容される活動、および必要な手順について制定し、その方針について社員教育を徹底して行う所存です。この方針の主要な点は以下の通りです。

- 医師主導臨床研究は、ノバルティスファーマから独立して提起されなければならない。
- ノバルティスファーマによる医師主導臨床研究への関わりは、委受託研究契約に基づく研究対価の支払いあるいは医薬品の提供という形態でのみ許可される。それ以外の形態は、薬事部門および法務部門の見解を得た後にのみ、個別ベースで許可され、契約を締結しなければならない。
- 医師主導臨床研究の提起は、研究者の専門的知識、能力、および経験、ならびに研究の有益性の評価、およびその審査を経た社内の正式な承認を得た後に、研究者に商業的影響が及ばない場合にのみ行うことができる。
- 医師主導臨床研究の対価は適切な金額内でなければならない。また、当該研究の対価であることを示す書式で文書化されなければならない。
- ノバルティスファーマの社員は、研究者が実施すべき如何なる業務も実施してはならない。

D. 懲戒処分

ノバルティスファーマは、当該元社員の上司に対し、第三者機関調査の結果を踏まえ、社内規定に基づき厳正な審議を経て、懲戒処分を決定しました。

E. バルサルタン関連講演会の自粛

本問題に関する責任を受け止め、ノバルティスファーマは2013年6月からバルサルタン関連講演会の開催を自粛しており、8月末までこのような講演会は控えます。

VI. 調査対象となった5つの医師主導臨床研究を実施した大学との協力

ノバルティスファーマは、5つの医師主導臨床研究に使用されたデータを再解析することを支持します。弊社では、自らこれらデータにアクセスすることができませんが、このデータにアクセスすることのできる大学当事者が現在実施している調査に全面的に協力する所存です。2013年7月16日付けの書簡の中で、ノバルティスファーマは、京都府立医科

大学に対して、弊社当該元社員との聞き取り調査から得られた情報の提供も含め、同大学の調査に全面的に協力することを申し出ております。

ノバルティスファーマは、関係大学が当該元社員との面談を希望していることを理解しており、当該元社員は既に弊社の管理下にはないものの、関係大学からの要請を当該元社員に伝えております。

VII. 結論

ノバルティスファーマ及びスイス本社はこの状況を厳粛に受けとめております。さらに、社内調査の実施に加え、事実を突き止めどのような行為あるいは不作為が本件の発生につながったかを解明するために、第三者機関への調査も依頼いたしました。ノバルティスファーマ及びスイス本社は、当該元社員の5つの医師主導臨床研究への関与により、不適切な外観が生じ、臨床研究に対する皆様の信頼を損ねる結果となってしまったことを自覚しております。このような事態を生じさせてしまったことにつき、深くお詫び申し上げます。ノバルティスファーマ及びスイス本社は、これらの問題への迅速な対策を実施しており、今後は最も高い水準の倫理とコンプライアンスを実現していく所存でございます。