

## 「Kyoto Heart Study」臨床研究に係る調査報告

平成 25 年 8 月 9 日

京都府立医科大学

## I. 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)

Kyoto Heart Study(以下、KHS、という。)は、降圧剤として薬事承認され臨床にて使用されているバルサルタン (商品名 : ディオバン) が、通常の降圧効果に加えて心血管イベント発生を抑制する効果を示すかどうかを検証する臨床研究として、京都府立医科大学大学院循環器内科学 松原弘明元教授らによって計画された。2004 年 1 月から 2007 年 6 月にかけて、京都府立医科大学附属病院ならびに関係病院合わせて 31 施設から患者登録がなされ、2008 年から 2012 年にかけて研究デザインに関する論文ならびにその解析結果をまとめた論文が、計 7 報、発表された。

本臨床研究においては、高血圧治療を必要とする患者を、バルサルタン上乗せ投与群 (約 1500 名) と対照薬投与群 (約 1500 名) にランダムに割り付け、約 3 年間の観察期間中に発生した心血管イベント (狭心症、急性心筋梗塞、心不全、脳卒中など) の発生を評価し、イベント抑制に対する効果を解析した。研究デザインとしては PROBE 法 (前向きランダム化オープンエンドポイント盲検試験) が採用された。

本臨床研究のメイン論文(European Heart Journal, 2009)では、バルサルタン上乗せ投与治療は対照薬投与に比べて心血管イベントの発生を有意に抑制したと結論した (リスク低下率 45%)。

なお、KHS に関して発表された論文はこれまでに、デザイン論文を除いた 6 論文がすべて撤回されたことを付記する。

## II. 研究資金の性質・金額と流れ

KHS の支出に関する補助簿が事務局には残っていないが、関係者への聞き取り調査によると、研究資金の財源は奨学寄付金であった。

また、聞き取りの中で、各種委員会の委員謝金や会場費、協力医療機関へのデータ入力用 PC の配備、データ管理や開発にかかる費用などが支出されたと証言を得ており、現在、伝票等について調査中である。

なお、資金の流れとしては、当時は企業から申し出のあった奨学寄附金を京都府医学振興会で受入れ、各教室には配当として配分していた。奨学寄付金は、特定の用途に限られたものではなく、研究全般について使用されていたが、各教室で直接執行され、最終的に京都府医学振興会に精算報告されていた。

## III. これまでの経緯

本臨床研究の論文が発表された直後から、異なる降圧薬を用いている二つの群間での血

圧があり得ないくらい一致している等の懸念が表明されていたが、2012年12月末に日本循環器学会の学会誌編集委員長等から「2論文を撤回したのでお知らせする。貴学としても調査の上、適切な対応をとられることを願います。」旨の文書が届いたことから、学内調査を実施し、2013年1月末に「単純な入力ミスであり、故意のねつ造はみとめられない。」との結果を報告したところ、2月15日、同学会から、研究の結論に至るデータの解析に誤りがなかったか否かについて、元データに踏み込んで詳細な調査を実施するよう依頼があった。それを受けて、3月1日に「研究活動に関する品質管理推進本部」を設置し、3月19日にはKHSに関する精度検証チームを立ち上げ、今後の進め方について検討を始めた。

5月15日、登録症例の調査をカルテに遡って実施するために、公益財団法人先端医療振興財団と制度検証調査業務の委託契約を締結し、一次調査として京都府立医科大学附属病院の登録症例について調査を開始した。

一方、データ記録・収集や解析上の不正の有無、利益相反の観点からの調査を実施するため、本学臨床研究利益相反委員会と精度検証チームの合同調査委員会（外部委員4名、内部委員4名）を設置し、関係者に対するヒアリング調査等を開始した。

外部機関での一次調査の結果報告を受け、合同調査委員会での調査結果を合わせて、7月11日、KHSに係る調査報告を公表した。

#### IV. これまでの大学の調査で明らかになったこと

##### ① 調査方法

- ・データの検証（カルテとの突合せ等）：

外部機関により実施された調査内容は以下のとおりである。

京都府立医科大学附属病院においてKHSに登録された症例について、対象症例の特定、データセットの照合と確認、イベント発生の偏りに関する集計および検討、イベント評価の審議プロセスに関する調査、解析・論文作成プロセスに関する調査等が実施された。

- ・関係者へのヒアリング等：

KHSに係る文書・資料等の調査・保全・整理を行うとともに、本研究に関与した関係者に対して、それぞれの役割分担、統計解析への関与、論文作成への関与、製薬会社との関わり、研究に係る収支等について、ヒアリング等により事実確認を行った。

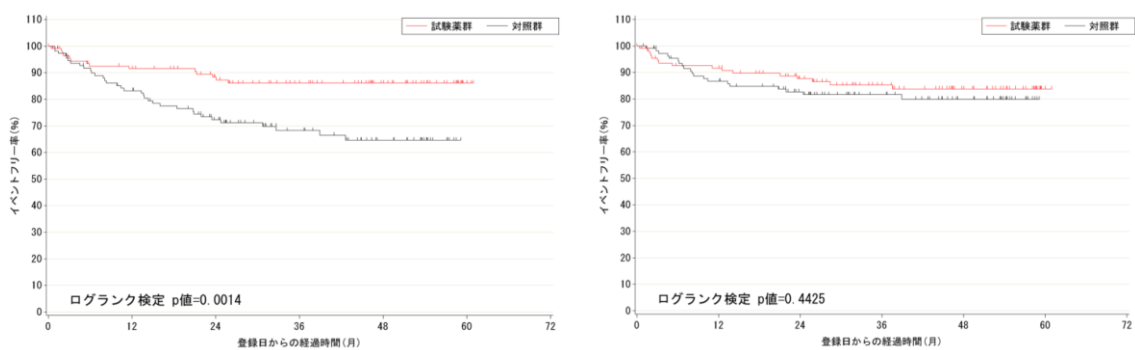
##### ② 調査結果

- ・データ操作の観点：

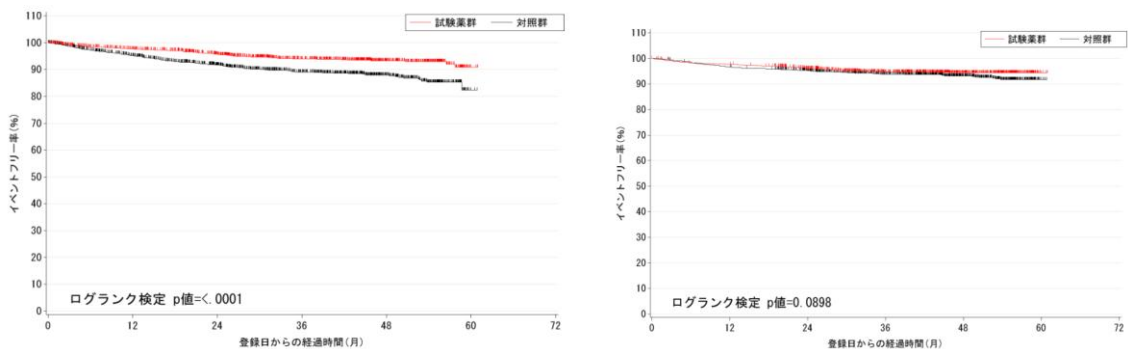
京都府立医科大学附属病院からKHSに登録された223症例について、論文作成に供されたと思われる「解析用データセット」と「カルテ調査結果」の間で、複合イベントの発生数に相違があった（下表）。カルテに記載のなかった複合イベントが解析データに存在したり、カルテに記載のあった複合イベントが解析データになかったりする例が合わせて34例存在することが判明した。しかもこのようなデータ操作は、バルサルタン投与群でイベントを減少させ、対照群ではイベントを増加させる方向の操作であった。

複合イベント	合計	試験薬群	対照群
解析用データ「有」→カルテ調査「無」	24 例	4 例	20 例
解析用データ「無」→カルテ調査「有」	10 例	9 例	1 例

同 223 症例について、複合イベント発生率に関する解析を行ったところ、解析用データでは、バルサルタン群で対照群に比して有意にイベント発生が抑制されていたが（左下図）、カルテ調査結果では、イベント発生に有意な差は認められなかった（右下図）。



なお、KHS 全体での複合イベント発生について、解析用データでは対照群に比して有意にイベント発生が抑制されていたが（左下図）、Web 入力データではイベント発生率に有意な差は認められなかった（右下図）。



また、「解析用データセット」と「カルテ調査結果」の間で、血圧の推移はおおむね一致していたが、解析用データセットにおいて血圧値の追加・修正がみられた。

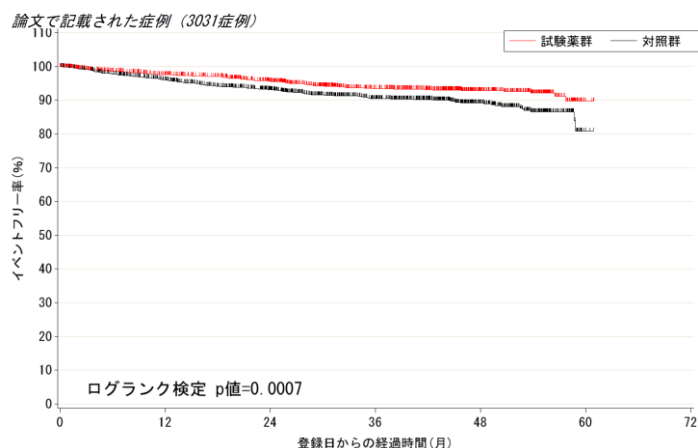
以上のように、カルテとの照合による今回の調査から解析用データに操作が認められた。カルテ調査結果と「Web 入力データセット」との間には差異がほとんどなかったことから、最終解析データを作成するに至る過程で何らかの操作が行われたことが疑われる。

これまでに実施した関係者へのヒアリング調査等から、上記データ操作には、解析担当者および事務局責任者も関わる事ができたと推測された。

バルサルタンには降圧剤としての通常の降圧効果に加えて、心血管イベントの発生率を低下させる効果があるとした本臨床研究論文の結論は今回のカルテに遡った調査からは支持され得なかった。

また、今回用いた「解析用データセット」の解析で確かに心血管イベント発生率の抑制がバルサルタン投与群にてみられたのに対して、「Web 入力データセット」の解析ではバルサルタン群と対照群との間でイベント発生率に有意な差は認められなかった。

「解析用データセット」から今回のカルテ調査を実施した 223 症例を除いたのちに今回のカルテ調査結果を挿入し、3031 例に戻したうえで解析しても、バルサルタン群と対照群との有意差が消失しなかった（下図）ことから、京都府立医科大学以外の登録施設での症例に関しても何らかのデータ操作が行われていた可能性が示唆される。



以上のことから、本臨床研究で提示された結論には誤りがあった可能性が高いと考えられる。

(注)「解析用データセット」：KHS 事務局より提供された 2009 年 4 月 1 日作成のデータで、このデータから、発表論文に掲載された図表とほぼ同じ図表が作成できるので、論文の元になったデータセットとほぼ同一とみなしてよい。

「Web 入力データセット」：KHS 事務局より提供された 2009 年 1 月 21 日作成のデータファイルで、登録施設（病院）の医師により入力されたデータセット。

#### ・COI の観点：

関係者へのヒアリング調査等を総合すると、統計解析は、大阪市立大学非常勤講師の肩書を持った、ノバルティスファーマ社の従業員（現在は元従業員、以下「当該元従業員」という。）が行っていたと推測される。また当該元従業員は、エンドポイント委員会をはじめとする各種委員会に出席し、事務局的功能を行っていたと推測される。

なお、当該元従業員への事情聴取のために、元所属であるノバルティスファーマ社に連絡等事情聴取への協力を要請し、すでに退職しているとの理由で断られたため、当該元従業員への事情聴取はできていないが、現在、改めてノバルティスファーマ社と調整中である。

一方、本臨床研究が企画・実施された当時から、本学循環器内科学の松原教授（当時）や事務局に関わる複数の教員は、当該元従業員が大阪市立大学非常勤講師という肩書を併せ持ったノバルティスファーマ社従業員であったことを承知していた。

#### V. 今後の調査予定

- 1) 関係者のヒアリングを続行し、合同調査委員会として可能な限り、事実関係を明らかにする。
- 2) 本臨床研究に関する経理状況を調査する。

#### VI. 今回の調査結果に基づき行った関係者の処分と再発防止策

##### 1) 関係者への処分

今回の事態を招いたことを極めて重く受け止め、学長の給与を一部返納する。

また、データ解析において操作への関与が可能であった者を含め、本臨床研究に関与した者について、当事者責任、指導者責任、監督者責任のそれぞれの観点から厳正な処分を行う。

##### 2) 再発防止策

- ・客観的かつ公正な観点から研究活動の改革を図るため、外部委員を中心とした有識者による検討委員会を設置し、再発防止策の検討等を行う。
- ・臨床研究の科学性・倫理性を一層担保する組織として、「臨床開発研究支援センター（仮称）」を創設する：国際的基準に準拠した臨床研究の立案・審査・実施を支援する人材の充実を図り、研究のモニタリング監査を行い、利益相反を適切に管理する。
- ・研究者の行動規範を策定し、研究倫理教育の強化を図る。
- ・教育カリキュラムの更なる充実により、臨床統計学リテラシーを高める。
- ・製薬企業等に係る、本学各教室における寄附金等の受入状況や教員・研究者における講演料等の受取状況について、本学ホームページ上で公開する。

#### VII. その他