

平成 25 年 12 月 19 日  
国立大学法人滋賀医科大学

## 臨床研究「SMART」に関する調査報告

### I 調査開始の経緯等

2003年から2006年まで、滋賀医科大学旧第3内科学講座（内分泌代謝・腎臓・神経内科）担当教授のK教授（当時）らの研究グループにより、ノバルティスファーマ株式会社（以下「ノバ社」という。）の降圧剤バルサルタンの効能に関する臨床研究が行われ、その成果が通称 SMART として研究報告論文にまとめられ、米国の医学雑誌 Diabetes Care誌30巻6号（2007年6月）1581～1583頁に掲載された。この論文中で、京都府立医科大学で行われた同様の臨床研究で統計解析に関与したとされる人物（以下「A氏」という。）の氏名が、大阪市立大学の肩書で共同研究者として掲載されていた点について、報道各社より本学に説明が求められた。

そこで本学は、事実関係を確認しSMARTの信頼性を検証するため、学長の指示により、滋賀医科大学研究行動規範委員会（以下「規範委員会」という。）に調査委員会（以下「委員会」という。）を設置し、2013年5月27日に第1回委員会を開催し調査を開始した。

委員会は、規範委員会の構成員である5名（外部委員1名を含む）によって構成されたが、第3回以降の委員会では、専門分野に応じた調査および審議の適正を確保するため、3名の専門委員を置いた。

#### ○委員会構成員

委員長	服部隆則（教育等担当理事・副学長）
委員	木村隆英（生命科学講座（化学）教授）
委員	竹内義博（小児科学講座教授）
委員	遠藤善裕（臨床看護学講座教授）
外部委員	新田政則（元京都産業大学学長）
専門委員	岡村富夫（医学科長・薬理学講座教授）
専門委員	堀江 稔（内科学講座（循環器・呼吸器内科）教授）
専門委員	村上義孝（社会医学講座（医療統計学）准教授）

#### ○委員会開催

2013年5月27日（月）～2013年10月15日（火）の間に11回開催

### II 委員会が行った調査

委員会は、SMARTに深く関わった5名に対するヒアリング調査（統計解析に関与したと報道された元ノバ社の社員であるA氏および論文中で著者として氏名が記載されていた元ノバ社の社員（以下「B氏」という。）を含む。）、およびSMARTグループに対する文書による照会、調査資料の精査などを行った。

ただし、SMARTが行われた時期は2003年～2006年と今から10年前から6年前までの期間で

あったことから失われた資料も多く、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) SMART論文 (SMARTに関連して発表された論文)
  - (2) 研究実施計画書を含むSMARTに関して作成された文書
  - (3) 最終統計解析データ (論文のグラフ作成に使用された最終的な解析データ)
  - (4) ACRの実測値が記載された検査成績報告書(カルテ・データ)の写し 101症例分
  - (5) 血圧の実測値が記載された症例記入シート(カルテ・データ)の写し 97症例分
  - (6) SMARTグループからの回答文書
- などである。

### III 調査結果

#### 1. SMARTの端緒

SMARTグループの母体である本学旧第3内科学講座(内分泌代謝・腎臓・神経内科)では、SMART開始以前からレニン-アンジオテンシン系の阻害剤が2型糖尿病性腎症に影響を及ぼすか否かというような、降圧剤による腎症改善効果を明らかにする研究が行われていた。一方、ノバ社ではレニン-アンジオテンシン系の降圧剤が糖尿病性腎症に及ぼす影響の研究を依頼できる大学を探索していたが、関西のある大学附属病院の教授から「滋賀医科大学を訪ねてはどうか」との示唆があったことから、ノバ社のA氏が本学のK教授に面談をし、それがきっかけとなりSMARTが開始された。

#### 2. 研究実施計画

2003年11月12日、K教授を研究代表者とする審査申請書が本学の倫理委員会に提出され(受付番号15-70)、倫理委員会は研究計画等を審査のうえ同年11月27日に本研究計画を承認した。

研究計画書(以下「プロトコール」という。)によれば、研究の計画概要は次のとおりである。

##### (1) 目的

2型糖尿病を伴う高血圧患者に対し、作用機序の異なる降圧剤(CCB、ARB)を用いて厳格な血圧管理をしたときの、微量アルブミン尿抑制効果を比較検討する。

##### (2) 試験デザイン

中央登録法を用いた多施設共同、ランダム平行群間比較

##### (3) 研究組織

研究統括医師：滋賀医科大学 内科学講座 内分泌代謝内科 K教授

事務局：滋賀医科大学 内科学講座 腎・代謝内科 担当：学内医師1名

安全性委員会：学外医師3名

研究実施施設・責任医師：研究を実施する7施設の医師各1名

なお、研究実施施設については、登録症例数が順調に増加しなかったため、後に、計15施設まで追加承認されている。

##### (4) 目標登録症例数

計200例(CCB群、ARB群各100例)

##### (5) 被験薬

CCB 群：アムロジピン

ARB 群：バルサルタン

(6) 患者割付方法

最小化法により、年齢、性別等 8 種の因子で調整し、2 群に割り付ける。

(7) 経過観察

観察期：8 週、治療期：24 週

(8) 評価項目

(ア) 主要評価項目

- ・尿中アルブミン量の変化率
- ・アルブミン尿の正常化率および 50%減少率

(イ) 副次的評価項目

- ・尿中IV型コラーゲン、高感度 CRP の変化

(9) 統計解析

研究実施施設とは独立した第三者機関（大阪市立大学大学院 医学系研究科都市医学大講座）にて別途解析する。

### 3. 実施された研究内容

倫理委員会の承認を受けて、K教授らの研究グループ（以下「SMART グループ」という。）は、2003 年 12 月から本学附属病院の患者を中心に、患者本人から臨床研究への同意書を得たうえで症例登録を開始した。その後、目標とした 200 症例には達しなかったが、2006 年 10 月の国際高血圧学会で概要を発表するために、150 症例に達した 2006 年 3 月に新規症例登録を終了した。その後も経過観察は 2006 年 9 月頃まで継続し、その間、毎月の経過観察データが蓄積された。

症例データの登録は、症例データ集約システムが用いられた。このシステムは EDC (Electric Data Capture) と呼ばれ、各研究参加施設において Web 上で症例登録やデータ入力を行い、これらのデータが、システム開発・運用の業務委託先である東亜株式会社（以下「東亜交易」という。）に設置されたホストサーバーのデータベースに蓄積される仕組みになっていた。蓄積されたデータは CD-ROM に記録され、東亜交易から K 教授に送付された。なお、東亜交易からの文書による回答では、当時蓄積された SMART のデータは個人情報に関わるものであるため、研究終了後 5 年を目処に全て消去したとの回答があった。

### 4. 研究成果

研究成果は、2006 年 12 月に米国の Diabetes Care 誌に投稿され、その後 2007 年 6 月に同誌に掲載された（以下「論文 1」という。）。さらに 2008 年には Hypertension Research 誌に掲載された（以下「論文 2」という。）。論文 1 では、解析結果を基に、治療期における血圧値および尿中アルブミン、クレアニチン比（以下「ACR」という。）の変化率について、治療期における経時的変化が発表された。SMART グループは、同論文中で、「バルサルタン群では、降圧効果と無関係に ACR 減少効果が認められ、一方、アムロジピン群では、降圧効果に依存して ACR 減少効果が認められた。更に、バルサルタン群はアムロジピン群に比べて有意に微量アルブミン尿の減少効果が大きであった」と述べている。すなわち、論文は、「バルサルタンは、アムロジピンより腎機能の改善に有効である」旨の結論を導いている。

## 5. SMART の問題点

SMART は、2002 年に米国の CIRCULATION 誌に発表された MARVAL STUDY の追試であり、日本人を被験者としたものである。その結果は、バルサルタンがアムロジピンに比して有意なアルブミン尿減弱効果があるとするものである。しかし、データ解析はプロトコール通りには行われていなかった。また、101 名の実測値を確認したが、実測値と論文使用値を対比してみると多くの不一致があった。以下に問題点を示す。

### (1) プロトコール通りに研究が行われなかった問題

経過観察開始時には各患者の尿中アルブミンを 3 回測定し、その 3 回の平均をもって基準値（以下「ベースライン」という。）を設定することになっていたが、実際には中間値とそれに近い 2 点の算術平均でベースラインが設定された。プロトコールには「研究計画の変更の必要性が生じた場合は、(SMART)事務局で協議し決定する」との記載があったが、この変更について倫理委員会への報告はなく（当時の基準によれば、報告義務はなかった）、また、それを記録した文書もなかった。さらに、「データ解析は第三者機関で行う」とされていたが、実際には SMART グループ内でデータ解析が行われていた。

### (2) ACR 値データの不一致（表 1, 2, 3）

論文 1 に使用された ACR 値と実測値を対比して検証してみると、実測値が確認できた 661 ポイント中、67 ポイント (10.1%) で不一致があった (バルサルタン群で 38/303 ポイント (12.5%), アムロジピン群で 29/358 ポイント (8.1%))。これらの内訳は、誤入力と推定されるもの 36 ポイント、誤計算に起因するもの 6 ポイント、根拠が不明であるもの 11 ポイント、SMART グループが“外れ値”と判定したことによるもの 14 ポイントであった。なお、誤入力は、SMART グループから「誤入力であった」と説明があったものであるが、誤入力の検証はできなかった。

ACR 値の 6 ヶ月目最終評価には 3 点の観測値が取られていたが、ベースライン設定時とは異なり、3 点の算術平均で処理されていた。何故このような異なった処理をしたかについては、SMART グループからは明確な説明はなかった。6 ヶ月目の不一致症例数は、バルサルタン群で 10/42 (23.8%)、アムロジピン群で 9/51 (17.6%) であったが、不一致があった症例に着目すると、バルサルタン群では 9/10 (90.0%) が 3 点平均値より小さな値になっていたのに対し、逆にアムロジピン群では 8/9 (88.9%) が 3 点平均より大きな値になっていた。このように、最終評価ポイントである 6 ヶ月目に不一致症例が多くあったこと、および、6 ヶ月目の不一致症例の数値が、バルサルタン群とアムロジピン群で、各々一方に偏っている点に不自然さがあり、恣意性が否定できなかった。

### (3) ACR 値の“外れ値”設定の問題

“外れ値”とは、「経過観察中、前後に測定した値に比べ、測定値が 2 倍以上高値の場合や、6 ヶ月目に測定した 3 回のうち 1 回の測定値が他の 2 回の測定値の 2 倍以上の高値であった場合、患者の病態から判断し、その値を採用しない」とするものである。“外れ値”の判定は、患者の病態を考慮して判断したとされているが、バルサルタン群で多く (12/257 ポイント (4.7%))、アムロジピン群で少ない (2/303 ポイント (0.7%)) という傾向があり、この点については恣意性が否定できなかった。“外れ値”とされた値には、SMART グループが云々ところの“調和平均値” (8 ポイント) と出所不明の数値 (6 ポイント) が、いずれも実測値より小さい値で補完され、データ解析されていた。SMART グループからは、“外れ値”と判

定した 14 ポイントのうち 5 ポイントは「理由が検証できたもので、これについては不一致ではない」との強い主張があったが、出所不明の数値設定については整合性のある説明は得られなかった。

#### (4) ACR 値の検証結果 (図 1)

実測値を確認することができた 101 症例のうち、経過観察期間(0 ヶ月～6 ヶ月)の全ての経過を追えた 92 症例の実測値を、患者の病態等を考慮せず、プロトコール通りに解析した結果からは、SMART の結論である「バルサルタンはアムロジピンよりも微量アルブミン尿を低減する効果が高い」という結果が導かれることは十分に覗えたが、有意差があるとは判定できなかった。

#### (5) 血圧値の検証結果 (表 4, 5, 6, 図 2)

血圧値については、150 症例のうち 97 症例分の実測値を確認することができた。これを論文使用値と対比して検証してみると、1,272 ポイント中 30 ポイント(2.35%)の不一致がみられた。ここでも誤入力(バルサルタン群 5/582 ポイント(0.8%),アムロジピン群 9/690 ポイント(1.3%))と欠損値(バルサルタン群 16/582 ポイント(2.7%),アムロジピン群 0/690 ポイント)が散見された。しかし、実測値から再作成した血圧値推移グラフと、実測値が確認できた症例の論文使用値のみで再作成した血圧値推移グラフを比較してみると、両者に大差はなく、血圧値については大きな問題はないと判断した。

### 6. SMART へのノバ社社員の関与

SMART には元ノバ社社員の A 氏と B 氏の 2 名が関与した。A 氏には 2013 年 8 月 2 日に、B 氏には 2013 年 8 月 16 日に本学に来学を要請し、詳細なヒアリングを行った。

A 氏は、2003 年 6 月に本学旧第 3 内科学講座の K 教授を訪れ、2 型糖尿病患者が発症している微量アルブミン尿に対するレニン-アンジオテンシン系阻害剤投与の効果の研究についての相談を行った。その結果、両者の興味が一致し、バルサルタンの薬効をアムロジピンと比較検討する臨床研究が計画された。プロトコールは 2003 年 11 月に本学の倫理委員会に諮られ、SMART がスタートした。A 氏は、プロトコール立案において、患者のリクルートやデータ解析の方法について K 教授に多くのアドバイスをを行った。しかし、A 氏はその後本学を訪れることは無く、研究そのものには参加しなかった。倫理委員会に提出されたプロトコールには、統計解析は第三者機関である大阪市立大学大学院医学系研究科都市医学大講座(A 氏の所属)で行うとされていた。しかし、ヒアリングの結果、A 氏はデータ解析や論文作成には一切関与していなかった。なお、どうして A 氏が大阪市立大学の身分で論文に名を連ねたかという、今般の 5 大学共通の問題については明らかにすることはできなかった。

SMART に具体的に関与したのは B 氏である。2003 年当時、B 氏は A 氏の部下であり、A 氏の仕事を引き継いだ。B 氏は、2003 年 10 月頃から月に 1, 2 回本学を訪れ研究を支援した。その業務は、研究参加施設の担当医師にデータの測定法や EDC へのデータ入力方法について周知させることで、本学附属病院だけでなく、滋賀県下の研究参加施設に赴き説明を行った。データの登録は 2006 年 9 月頃まで続いたが、B 氏は、中間検討会等では、データ解析担当医師からの要請で資料の作成を補助した。その後、論文作成が始まったが、B 氏はそこでもデータ解析担当医師の要請により、数値計算やグラフの作成等の補助を行なった。最もクリティカルな問題は、B 氏がデータ解析において恣意的な操作を行なったか

否かということであるが、「医師ではない自分は微量アルブミン尿についての知識や判断能力はなく、数値操作は行っていない」との返答であった。また、論文 1 の共著者である 3 名の滋賀医科大学の医師へのヒアリングでも、B氏が数値操作をしたという証言は得られなかった。

2007年に発表された論文 1 では、B氏は著者の一人として氏名が記載されているが、ノバ社の社員であることは伏されていた。この点について尋ねると、本学の研究生(2006年6月から2007年3月まで)になっていたのが所属を滋賀医科大学としたという返答であった。その後、B氏は、2007年3月にノバ社を退職し、別会社に就職している。2編目の論文 2 の発表は別会社に就職してからである。

SMART以降、B氏は自身のキャリア・アップのため、研究生を経て2009年9月に本学大学院に社会人入学し、別テーマの研究で2012年3月医学博士の学位を取得している。指導教員は論文 1 の共著者の一人であり、本学内科学講座内分泌糖尿病内科現教授のM教授であった。

A氏は、SMARTの論文作成とデータ解析には直接参加しておらず、またB氏は、データ解析の補助作業をしたにすぎなかったようであるが、利害関係のある企業の社員が自社薬剤の効能に関する臨床研究に参画したことは問題があったといわざるを得ない。

#### IV SMART論文の評価

以上の調査結果を踏まえ、発表された2編のSMART論文は科学的論文としては不適切であると判断する。

#### V 今後の対応

臨床研究を実施するにあたり、被験者に対する倫理性と安全性、得られるデータの科学的信頼性を確保するため、治験においては「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997年3月27日付、厚生省令第28号、以下「GCP」という。)が制定された。しかし、治験以外の医師主導型自主臨床研究の実施にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」(2003年7月30日、厚生労働省告示第255号)が遵守すべき規則と位置づけられているが、GCPほど厳格に被験者に対する倫理性や安全性、データの科学的信頼性を求めるものではなかった。例えば、重篤な有害現象が生じた場合に、臨床研究の継続の適否について速やかに倫理委員会の意見を聞くこととされていたが、重篤な有害現象の報告義務は課せられていなかった。2004年12月28日の改正で、研究責任者から臨床研究の適正性及び信頼性を確保するための調査に必要な情報が報告された場合には、倫理委員会に報告しなければならない、とされたものの、これは重篤な副作用を含む有害事象を念頭においたものであった。

以上のように、医師主導型自主臨床研究であるSMARTが開始された2003年時点では、被験者に対する倫理性や安全性、データの科学的信頼性確保について厳格に定められた指針はなく、臨床研究を実施するうえでの不確実性や限界があったことは否めないところである。しかし、医師倫理の規範とされる「ヘルシンキ宣言」(世界医師会、1964年)に明記されるように、臨床研究を実施するにあたっては「倫理的配慮のもと、科学的に適正な研究計画書(プロトコル)を作成し、それを遵守すること」が求められている。すなわち、SMART事務局がプロトコル変更に関して決定した事項については、透明性を確保するため

少なくともプロトコールに反映するか議事録等に記録しておくべきであったと思われる。また、当時本学には、医師主導の自主臨床研究におけるデータマネジメントやモニタリング、第三者による監査等のデータ管理や透明性確保のための体制は整えられておらず、それゆえ CRC によるデータの誤入力などのチェック機構が十分でなかったことは否めないが、論文等でのデータの公開においては、研究者の責任においてデータの確認を行うべきであった。さらには、利益相反に対する意識は研究者のみでなく、その管理責任がある大学にも乏しかったことは事実である。

以上の経緯と臨床研究支援の現状を鑑み、本学の臨床研究の適正な推進のため、現在、臨床研究支援部門である臨床研究開発センターにおいて以下の取組みを行なっているところであり、未実施の事項については、学内関係部門とも協力し早急に着手する。

## 1) 臨床研究の品質管理と透明性を図るための体制整備

### ① 倫理委員会の運営と透明性確保

- i) 実施中の臨床研究実施計画書にやむを得ず変更が生じる場合は、速やかに倫理委員会の審議を受け承認を得る。
- ii) 重篤な有害事象や不具合発生時だけでなく、定期報告を行なう。また、臨床研究終了時の終了報告を行なう。

### ② 適正なデータ管理体制

学内にデータマネージャーを配置しモニタリング体制を構築するとともに、他大学との連携を利用した相互監査の実施を提案し検討する。これらは、2009年7月1日改正の「臨床研究に関する倫理指針」には明記されていないが、今後ICH-GCP（国際統一GCP）に準じた臨床試験の実施と体制整備が求められることを念頭においての取組みである。

### ③ 研究成果の透明性の確保

研究成果を論文として公表する前に、その正当性、透明性を審査するための第三者を含む委員会の設置を検討する。

### ④ 臨床研究の利益相反マネジメント

現時点では1年に1度の大学への利益相反申告が義務付けられているが、今後臨床研究実施にあたっては、学内の利益相反部門と連携し、その都度、当該臨床研究に関する個別の申告を義務化する。また、利益相反研修会の受講を義務化する。

### ⑤ その他

- i) 臨床研究関連資料の保管ルールを構築する。
- ii) データベースへの臨床研究計画の登録・更新を徹底する。

## 2) 臨床研究に関する教育

### ① 研究者（医師）

臨床研究に従事する医師には臨床研究開発センター主催の研修会受講を義務化し、認定証を交付している。また、卒前教育として、現在、医学部5年生の臨床実習において臨床研究の被験者対応の見学や同意取得のロールプレイを通し、ヘルシンキ宣言やGCP、臨床研究に関する倫理指針を習得させているが、今後さらに実習内容を充実させる。

### ② 倫理委員会及び治験審査委員会委員

治験審査委員会委員は倫理的、科学的に適正な審議ができるよう研修受講が義務化されている。倫理委員会の委員にも同様に研修受講の義務化を図る。

③ 大学の全職員

- i) 滋賀医科大学における研究者および研究支援者の行動規範を徹底する。
- ii) 臨床研究における利益相反、研究費の適正使用、規則の理解、さらには倫理規定等を周知すべく、研究者以外の職員にも研修会への参加を徹底する。

※下線を付した部分が未実施事項

VI 関連論文

論文 1

Reduction of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care, Vol. 30, No. 6, June 2007

論文 2

Impact of Renin-Angiotensin System Inhibition on Microalbuminuria in Type 2 Diabetes : A Post Hoc Analysis of the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). Hypertens Res Vol. 31, No. 6 (2008)

表 1

ACR値 論文使用値と実測値の不一致数

	バルサルタン		アムロジピン		計	
論文で使用されたデータ数 (症例数は、バルサルタン群:73、アムロジピン群:77)	499	—	506	—	1,005	—
そのうち検査伝票(カルテ・データ)との照合ができたデータ数 (症例数は、バルサルタン群:46、アムロジピン群:55)	303	60.7 %	358	70.8 %	661	65.8 %
照合できたデータのうち、検査伝票(カルテ・データ)の数値と論文使用値に不一致があったデータ数	38	12.5 %	29	8.1 %	67	10.1 %



誤入力と推定されるもの	18	5.9 %	18	5.0 %	36	5.4 %
誤計算(算出ルールに合致していない)によるもの	3	1.0 %	3	0.8 %	6	0.9 %
根拠不明のもの	5	1.7 %	6	1.7 %	11	1.7 %
外れ値と判定したことによるもの	12	4.0 %	2	0.6 %	14	2.1 %

表 2

ACR値 実測値と論文使用値の照合結果 バルサルタン群

No.	ID	0M(Baseline)					1M(Visit4)	2M(Visit5)	3M(Visit6)	4M(Visit7)	5M(Visit8)	6M(Visit9)												
		実測値			ベースライン		実測値	論文使用値	実測値	論文使用値	実測値	論文使用値	実測値	論文使用値	実測値			最終評価値						
		Vist 2-1	Vist2-2	Vist3	3点平均 (プロトコール)	SMARTルール									論文使用値	算出方法	Vist9-1	Vist9-2	Vist9-3	3点平均	論文使用値			
																	算出方法							
1	b-XXX				46.5	36.4										31.7	121.5	20.0	57.7	26	2点平均 (Visit9-2を外れ値として除外)			
2	b-XXX				48.0	54.7													38.9		3点平均			
3	b-XXX				133.3	145.0													145.1		3点平均			
4	b-XXX				128.3	119.7													128.2		3点平均			
5	b-XXX				120.3	104.4													102.5		3点平均			
6	b-XXX	27.8	28.0	30.9	28.9	27.9	94											11.8		3点平均				
7	b-XXX				50.0	57.5													34.4		3点平均			
8	b-XXX				78.2	80.8													92.1		3点平均			
9	b-XXX				207.3	227.2													233.0		3点平均 (誤入力データで算出)			
10	b-XXX				36.4	37.9													7.1		3点平均			
11	b-XXX				29.6	30.9													39.3		3点平均			
12	b-XXX				85.8	106.9													71.6		3点平均			
13	b-XXX				33.2	35.5													8.4		3点平均			
14	D-XXX	45.9	36.7	215.0	99.2	41.3	46											16.4		3点平均				
15	D-XXX				37.5	39.7															3点平均			
16	D-XXX	37.9	58.0	46.2	47.4	42.1	52														3点平均 (誤入力データで算出)			
17	D-XXX				96.5	78.4													35.5		3点平均			
18	D-XXX				159.3	187.7													80.6	37.9	31.6	33.0	47	3点平均 (誤入力データで算出)
19	D-XXX				70.5	77.1													100.9			90	3点平均 (誤入力データで算出)	
20	D-XXX				110.1	98.3													33.6					3点平均
21	D-XXX				35.2	38.7													49.5					3点平均
22	D-XXX				134.2	169.6													102.5	163.6	81.2	115.8	82	3点平均 (誤入力データで算出)
23	D-XXX				68.7	62.6													57.1					3点平均
24	D-XXX				168.0	122.6													122.7	155.9	247.9	175.5	62	全て外れ値 (調和平均で補填)
25	D-XXX				293.8	41.7													21.8					3点平均
26	D-XXX				206.6	231.4													124.6					3点平均
27	D-XXX				36.4	26.4													60.2					3点平均
28	D-XXX				237.7	107.9													34.4					3点平均
29	D-XXX				146.0	42.1													24.7					1点のみ (測定1回)
30	s-XXX				111.8	114.9													77.5					3点平均
31	s-XXX				152.7	152.7													115.3	141.3	130.2	128.9	101	不明
32	s-XXX				39.8	37.3													18.9					2点平均
33	s-XXX				251.8	251.8													58.8					3点平均
34	s-XXX				149.8	142.1													87.3					3点平均
35	s-XXX	61.1	113.6	11.8	62.2	36.5	63											20.7					3点平均	
36	s-XXX				38.5	28.9													20.3					3点平均
37	s-XXX				146.0	171.6													336.2	220.3	201.7	252.7	73	全て外れ値 (調和平均で補填)
38	s-XXX				78.4	52.5													21.2					3点平均
39	s-XXX				156.6	175.5													126.1					3点平均
40	s-XXX				42.4	44.8													17.6					3点平均
41	s-XXX				91.5	91.5													36.3	55.5	167.3	86.4	51	2点平均 (Visit9-3を外れ値として除外)
42	s-XXX				39.5	40.9													44.9					3点平均
43	s-XXX	147.7	93.8	184.7	142.1	166.2	148																	1点のみ採用
44	s-XXX				42.1	45.3																		2点平均
45	K-XX				41.7	47.8													7.5					3点平均
46	K-XX				194.6	181.3													73.6					3点平均
47	a-XX																							
48	ak-XX																							
49	ak-XX																							
50	ak-XX																							
51	ak-XX																							
52	f-XXX																							
53	H-XX																							
54	H-XX																							
55	ku-XX																							
56	ku-XX																							
57	ku-XX																							
58	nn-XX																							
59	nn-XX																							
60	nn-XX																							
61	nn-XX																							
62	nn-XX																							
63	nn-XX																							
64	nn-XX																							
65	sc-XX																							
66	sc-XX																							
67	se-XX																							
68	sh-XX																							
69	sh-XX																							
70	sh-XX																							
71	sh-XX																							
72	sh-XX																							
73	y-XX																							

  : 検査成績報告書がなかったため、照合できなかったもの  
  : 照合の結果、実測値と論文使用値に差異がなかったもの  
  : 誤入力と推定されるもの  
  : 誤計算(算出ルールに合致していない)によるもの  
  : 根拠不明  
  : 外れ値と判定したことによるもの  
  : 外れ値と判定したことによるもの(外れ値とした理由の説明があったもの)  
 ※外れ値のうち、**✖**字は調和平均値で補填したとの説明があったもの

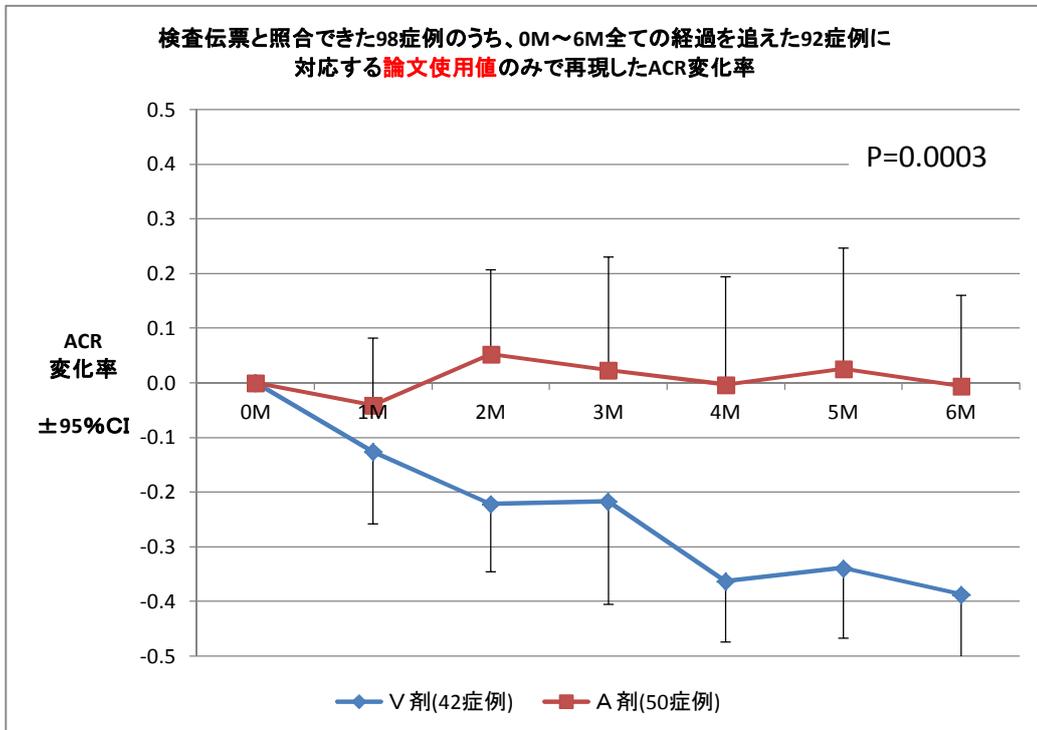
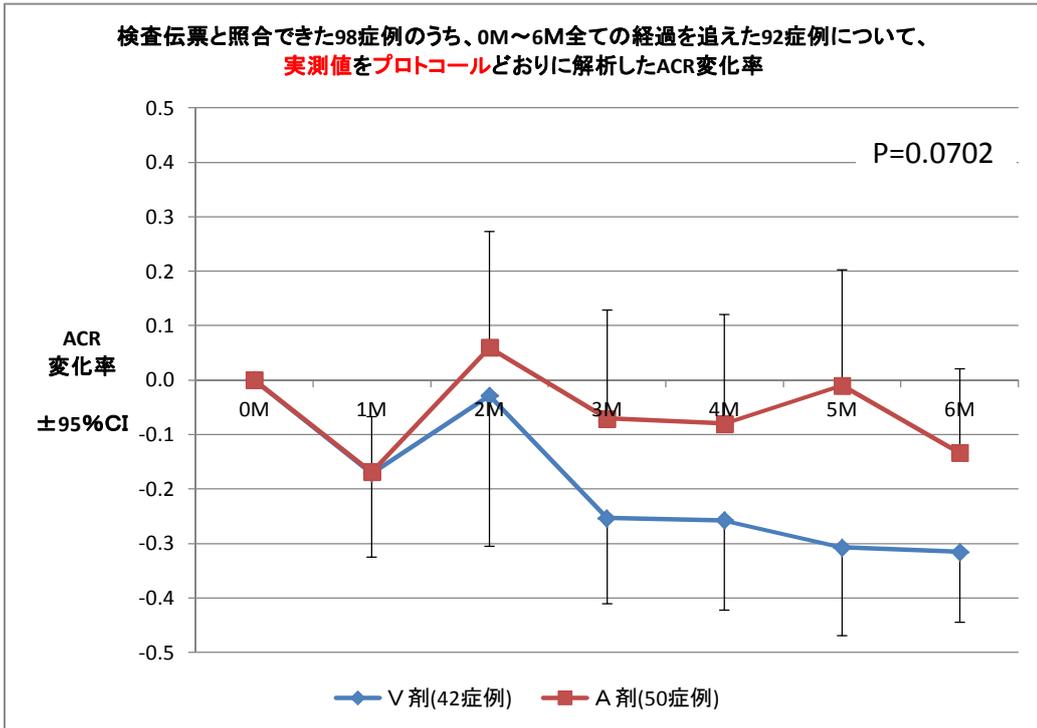
表 3

ACR値 実測値と論文使用値の照合結果 アムロジピン群

No.	ID	0M(Baseline)					1M(Visit4)	2M(Visit5)	3M(Visit6)	4M(Visit7)	5M(Visit8)	6M(Visit9)			最終評価値					
		実測値			3点平均 (プロトコル)	SMARTルール	論文使用値 算出方法	実測値	論文 使用値	実測値	論文 使用値	実測値	論文 使用値	実測値	論文 使用値	実測値			3点平均	論文使用値 算出方法
		Vist 2-1	Vist2-2	Vist3												Vist9-1	Vist9-2	Vist9-3		
1	b-XXX				66.1	56.8													106.7	3点平均
2	b-XXX				134.4	152.7													251.6	3点平均
3	b-XXX				144.5	147.7													82.9	119 ↗ 1点のみ (Visit9-2のみ採用)
4	b-XXX				43.8	42.4													40.5	3点平均
5	b-XXX				159.0	166.4													77.2	130 ↗ 3点平均 (誤入力データで算出)
6	b-XXX				367.1	194.9													170.8	3点平均
7	b-XXX				193.6	180.4														
8	b-XXX				185.8	153.6													108.0	68.4 66.8 81.1 119 ↗ 3点平均 (誤入力データで算出)
9	b-XXX				40.2	40.2													29.0	3点平均
10	b-XXX				134.7	123.1													158.3	3点平均
11	b-XXX				230.2	184.2													648.2	3点平均
12	b-XXX				64.1	69.9													82.9	3点平均
13	D-XXX				67.2	81.0													27.1	3点平均
14	D-XXX				88.3	43.9													43.9	3点平均
15	D-XXX				136.9	120.3														
16	D-XXX				40.5	44.7													20.6	3点平均
17	D-XXX				62.6	43.9													6.4	3点平均
18	D-XXX				49.6	49.6													19.4	3点平均
19	D-XXX				89.8	97.7													28.9	2点平均 (測定2回)
20	D-XXX				32.2	43.4													10.4	3点平均
21	D-XXX				39.6	38.6													17.8	3点平均
22	D-XXX				70.4	45.2													32.0	3点平均
23	D-XXX	178.9	269.3	78.9	175.7	224.1	179												40.9	3点平均
24	D-XXX				91.3	86.5													56.7	3点平均
25	D-XXX				86.6	84.3													57.2	3点平均
26	D-XXX				137.6	129.5													54.9	54.2 49.3 52.8 58 ↗ 3点平均 (誤入力データで算出)
27	D-XXX				77.5	66.1													81.1	3点平均
28	D-XXX				60.8	55.7														
29	D-XXX				43.2	35.6													19.7	3点平均
30	D-XXX				77.5	56.9													46.7	3点平均
31	D-XXX				37.6	29.6													25.7	18.1 27.3 23.7 35 ↗ 3点平均 (誤入力データで算出)
32	D-XXX				87.7	111.3													296.9	146.2 74.0 172.4 193 ↗ 3点平均 (誤入力データで算出)
33	D-XXX				54.1	56.7													73.4	3点平均
34	s-XXX				81.6	58.9													31.9	3点平均
35	s-XXX				57.2	52.0													46.4	54.4 129.0 76.6 59 ↘ 不明
36	s-XXX				43.9	51.2													36.5	3点平均
37	s-XXX				64.9	71.9													51.0	3点平均
38	s-XXX				57.0	65.5														
39	s-XXX	88.5	59.1	76.6	74.7	82.6	68												85.9	3点平均
40	s-XXX				99.1	111.5														
41	s-XXX				65.1	59.4													137.3	40.2 36.5 71.3 101 ↗ 3点平均 (誤入力データで算出)
42	s-XXX				46.0	43.5													45.3	3点平均
43	s-XXX				75.3	67.5													76.2	3点平均
44	s-XXX				35.3	36.9													29.3	3点平均
45	s-XXX	170.3	170.3	175.8	172.1	170.3	181												286.6	3点平均
46	s-XXX				267.8	273.1													242.4	3点平均
47	s-XXX				68.2	53.4													61.8	3点平均
48	s-XXX				33.8	30.7													62.2	3点平均
49	s-XXX				52.5	43.6													20.0	17.7 21.6 19.8 47 ↗ 3点平均 (誤入力データで算出)
50	s-XXX				138.7	96.5													125.4	3点平均
51	s-XXX				74.7	62.8													64.7	3点平均
52	s-XXX				117.5	108.7													83.5	3点平均
53	s-XXX	264.6	214.3	391.9	290.3	239.5	158												83.9	3点平均
54	K-XX																		286.3	3点平均
55	K-XX				183.3	145.8													202.2	3点平均
56	K-XX				33.6	33.6													52.4	3点平均
57	a-XX																			
58	a-XX																			
59	ak-XX																			
60	ak-XX																			
61	ak-XX																			
62	ak-XX																			
63	H-XX																			
64	I-XX																			
65	ku-XX																			
66	ku-XX																			
67	N-XX																			
68	N-XX																			
69	nn-XX																			
70	nn-XX																			
71	nn-XX																			
72	nn-XX																			
73	nn-XX																			
74	se-XX																			
75	se-XX																			
76	sh-XX																			
77	sh-XX																			

: 検査成績報告書がなかったため、照合できなかったもの  
 : 照合の結果、実測値と論文使用値に差異がなかったもの  
 : 誤入力と推定されるもの  
 : 誤計算(算出ルールに合致していない)によるもの  
 : 根拠不明  
 : 外れ値と判定したことによるもの

図 1



# 表 4

## 血圧値 論文使用値と実測値の不一致数

	バルサルタン		アムロジピン		計	
論文で使用されたデータ数 (症例数は、バルサルタン群:73, アムロジピン群:77)	970	—	1,008	—	1,978	—
そのうち、症例記録シートとの照合ができたデータ数 (症例数は、バルサルタン群:44, アムロジピン群:53)	582	60.0 %	690	68.5 %	1,272	64.3 %
症例記録シートと照合できたデータのうち、症例記録シートの数値と論文使用値に不一致があったデータ数	21	3.6 %	9	1.3 %	30	2.4 %



症例記載シートには測定結果が記載されているが、論文では欠損値とされたもの。	16	2.7 %	0	0.0 %	16	1.3 %
誤入力と推定されるもの。	5	0.8 %	9	1.3 %	14	1.1 %



表 6  
 血圧値 実測値と論文使用値の照合結果 アムロジピン群

No.	ID	Pre			V4(1M)			V5(2M)			V6(3M)			V7(4M)			V8(5M)			V9(6M)		
		1	2	平均	論文使用値	1	2	平均	論文使用値	1	2	平均	論文使用値	1	2	平均	論文使用値	1	2	平均	論文使用値	
1	s-XXX																					
2	s-XXX																					
3	s-XXX																					
4	s-XXX																					
5	s-XXX	152	158	155																		
6	s-XXX																					
7	s-XXX																					
8	s-XXX																					
9	s-XXX																					
10	s-XXX																					
11	s-XXX																					
12	s-XXX																					
13	s-XXX																					
14	s-XXX																					
15	s-XXX																					
16	s-XXX																					
17	s-XXX													156	68	148	68	152	68	145	78	
18	s-XXX																					
19	s-XXX																					
20	s-XXX																					
21	b-XXX																					
22	b-XXX																					
23	b-XXX																					
24	b-XXX																					
25	b-XXX																					
26	b-XXX																					
27	b-XXX																					
28	b-XXX																					
29	b-XXX																					
30	b-XXX																					
31	b-XXX																					
32	b-XXX																					
33	D-XXX																					
34	D-XXX																					
35	D-XXX																					
36	D-XXX																					
37	D-XXX																					
38	D-XXX																					
39	D-XXX																					
40	D-XXX																					
41	D-XXX																					
42	D-XXX																					
43	D-XXX																					
44	D-XXX																					
45	D-XXX																					
46	D-XXX																					
47	D-XXX																					
48	D-XXX																					
49	D-XXX																					
50	D-XXX																					
51	D-XXX																					
52	D-XXX																					
53	D-XXX																					
54	a-XX																					
55	a-XX																					
56	ak-XX																					
57	ak-XX																					
58	ak-XX																					
59	ak-XX																					
60	H-XX																					
61	I-XX																					
62	K-XX																					
63	K-XX																					
64	K-XX																					
65	ku-XX																					
66	ku-XX																					
67	N-XX																					
68	N-XX																					
69	nn-XX																					
70	nn-XX																					
71	nn-XX																					
72	nn-XX																					
73	nn-XX																					
74	se-XX																					
75	se-XX																					
76	sh-XX																					
77	sh-XX																					

: 症例記録シートがなかったため、照合できなかったもの  
 : 照合の結果、実測値と論文使用値に相違がなかったもの  
 : 誤入力と推定されるもの  
 : 症例記録シートに測定結果が記載されていないが、論文のグラフ作成最終データセットには値が記載されているもの(誤入力と推定)

図 2

