

高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた
対応及び再発防止策について
(報告書)

平成 26 年 4 月 11 日

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する
検討委員会

目次

第一 はじめに	1
第二 事案の概要	3
第三 検討委員会の検討結果	5
1. 検討委員会における調査・ヒアリングの実施方法及び結果	5
2. 今回の事案が起こった背景、原因と問題点	8
3. 対応が必要な事実関係と再発防止策	16
(1) 信頼回復のための法制度の必要性	16
(2) 臨床研究の質の確保と被験者保護	18
① 倫理審査委員会の機能強化及び透明性確保	
② 研究責任者等の責務の明確化と教育・研修の徹底	
③ データ改ざん防止体制の構築	
④ 臨床研究関連資料の保管義務	
(3) 研究支援に係る製薬企業の透明性確保及び管理体制並びに製薬企業のガバナンス .	22
① 研究支援に係る製薬企業の透明性確保	
② 製薬企業のガバナンスの徹底	
4. その他の重要課題	26
(1) 薬事法に基づく対応の必要性	26
(2) 学会ガイドラインについて	27
(3) 今回の事案による医療保険財政への影響	27
(4) 非常勤講師の委嘱のあり方	27
(5) 主な臨床研究実施機関による自主点検の結果	28
第四 むすびに	29

別紙一覧

(別紙 1)	32
高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 委員名簿	
(別紙 2)	33
高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する経緯等	
(別紙 3)	35
関連5大学における臨床研究の概要	
(別紙 4)	37
ヒアリングチーム 名簿	
(別紙 5)	38
各ヒアリングの概要	
(別紙 6)	54
医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の結果概要	

第一 はじめに

高齢化社会を本格的に迎えた我が国にとって、生活習慣病対策は重要なものである。中でも我が国での高血圧性疾患患者の総数は、厚生労働省の「平成23年患者調査の概況」によると約907万人と推計されており、我が国で最も多い疾患の一つに位置づけられている。高血圧症治療の目的は、血圧を下げることにあり、将来的な虚血性心疾患や脳卒中などの重篤な疾病の発症を防ぐことにあり、高血圧症の薬物療法は、食事療法・運動療法と並ぶ重要な治療法に位置づけられている。

このような状況下において、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。)の高血圧症治療薬ディオバン(一般名:バルサルタン、以下「ディオバン」という。)の市販後大規模臨床研究について、当該研究に関わらない他の医師の疑義等に端を発し、世界的に権威のある医学雑誌からの関連論文の撤回、研究データの人為的な操作により事実と異なる結論が導き出されたことが判明するなど、臨床研究の質に関する問題が複数の大学において明らかになった。また、ノバルティス社元社員によるこれら臨床研究の統計解析業務への関与及び研究者の利益相反に関する透明性が確保されていないことなども明らかになった。

今回の高血圧症治療薬に関する臨床研究事案は、一研究者によるデータ処理問題に留まるものではない。当該撤回された論文等は、特定非営利活動法人日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」に引用されており、また、ノバルティス社が当該論文等を利用した広告を大々的に行ったことから、結果として当該論文における事実と異なる結論が医療現場に広く周知されることとなり、ひいては高血圧症治療にあたる医師の処方行動に大きな影響をもたらしたものと考えられる。このため、今回の事案に関する事実関係が明らかになるにしたがって、ディオバンを服用する患者及び国民全般に不安を引き起こし、臨床研究の信頼を損ねる事態を招いている。また、今後の我が国の成長戦略に当たり、日本発の医薬品等を創出するために不可欠な質の高い臨床研究を推進していく中で、今回の事案によって国内外で我が国の臨床研究に対する信頼性を大きく損ねるなど、国益の損失にもつながる重大な問題であると言わざるを得ない。

このような状況を踏まえ、厚生労働省は文部科学省とも協力の上、今回の

事案についてその事実関係を可能な限り明らかにするとともに、その再発防止策について検討することとし、平成25年(2013年)8月、厚生労働大臣の下に「高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」を設置した(検討委員会委員は別紙1参照)。本検討委員会は、平成25年(2013年)9月末までの約2ヶ月間、関係者に対するヒアリングや関係資料の精査を含め精力的に調査・検討を重ね、それまでに明らかになった事実関係や再発防止策等を「中間とりまとめ」として平成25年(2013年)10月にとりまとめた。その後、本検討委員会としては、引き続き関係大学からの調査報告を受け、検討を進めてきたところであるが、中間とりまとめにおいて指摘のあった様々な再発防止策について関係者による対応がなされるなどの一定の成果が見られるところ、その状況も含め、報告書としてとりまとめることとした。

第二 事案の概要

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB:AngiotensinⅡ Receptor Blocker)は高血圧症治療薬としては比較的最近上市されたものであり、ノバルティス社のディオバンについては、平成12年(2000年)9月に我が国で承認され、同年11月に販売開始された。我が国においてディオバンはARBとして2種類目の医薬品であり、現在我が国では7種類のARBが先発医薬品として販売されている。

ディオバン承認後の平成14年(2002年)以降、東京慈恵会医科大学、千葉大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学及び名古屋大学(以下「関連5大学」という。)等で、ディオバンと既存の高血圧症治療薬との間の臨床研究(治療介入を伴う前向き臨床研究)が相次いで行われた。その結果、例えば東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学における臨床研究については、それぞれ「脳卒中や狭心症等の発症について、ディオバン投与群はディオバンを含むARB以外の高血圧症治療薬投与群よりも抑制した。」との結論を得て、Lancet や European Heart Journal などの著名な国際的医学雑誌等に投稿・公表された。

しかしながら、平成24年(2012年)の当該研究に関わらない外部の者による疑義等に基づき、相次いで関係論文が撤回された(その後、Lancet の関連論文も平成25年(2013年)9月に撤回された。)。また、平成25年(2013年)5月、ノバルティス社の元社員が、当時これらの臨床研究に大阪市立大学非常勤講師の肩書きで関わっていたとの指摘を踏まえ、厚生労働省はノバルティス社に対し事情聴取の上、事実関係の調査及び再発防止策について指導し、併せて関連5大学に対しても調査等を指導している。また、大阪市立大学に対しても、ノバルティス社の元社員を非常勤講師に委嘱した経緯等について調査を指導している。

その後、平成25年(2013年)7月末までに大学等から公表された調査結果等によると、京都府立医科大学で実施された臨床研究(KYOTO Heart Study; KHS)については、「カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値や狭心症等の合併症の発生数等のデータの操作が認められ、本臨床研究で得られた結論には誤りがあった可能性が高い。」と発表されている。東京慈恵会医科大学で実施された臨床研究(JIKEI

Heart Study; JHS)については、「カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値等のデータの操作が認められ、論文の正当性を判断することができず、信頼性を欠くものと言わざるを得ない。」と発表されている。また、ノバルティス社は、「第三者による関係者への聞き取り調査等を実施したが、元社員による意図的なデータ操作や改竄(かいざん)を行ったことを示す証拠は発見できなかった。」と発表している。

さらに12月までに関係大学から公表された調査結果等によると、滋賀医科大学で実施された臨床研究(The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial ; SMART)については、「調査範囲内では、論文に用いたデータが実測値と異なる例が約1割(67/661)あったこと、研究グループからは「誤入力であった」との説明があったものの、不一致症例の数値が両群各々に偏っている点に不自然さがあり、恣意性が否定できない。」としている。なお、当該臨床研究を掲載した医学雑誌 Diabetes Care は、同大学の調査結果に基づき、同論文を平成26年(2014年)1月に撤回している。

名古屋大学で実施された臨床研究(NAGOYA HEART Study; NHS)については、「研究計画の変更手続きを行わないままエンドポイントの一部が変更されていたものの、一貫して計画書の定義に従って、データの収集、エンドポイントの判定、解析データの作成、解析と論文の結果取得が行われていたこと、解析用データとWEB入力データ又はカルテとの相違点は、全1150症例中で数例見つけたが、いずれもその理由が明確化され、これまでの調査結果では恣意的なデータの操作はなかった。」としている。

千葉大学で実施された臨床研究(The Valsartan Amlodipine Randomized Trial; VART)については、「組み入れ被験者1021例のうち、大学附属病院のカルテデータ109例と論文データを照合したところ、副次評価項目の5～8%に相違が見られたこと、現状、論文データに関し意図的にデータ操作が行われたことを示す内容は見いだせなかった。」としている。また、「事務局に保管していた紙媒体の資料は平成23年(2011年)4月頃に全て廃棄されていた。」としている。(今回の事案に関する経緯等の概要及び関連5大学における臨床研究の概要は別紙2及び別紙3参照)。

第三 検討委員会の検討結果

1. 検討委員会における調査・ヒアリングの実施方法及び結果

(1) 検討委員会の開催状況

本検討委員会の開催状況は以下のとおりである。

第1回検討委員会 平成25年(2013年)8月 9日

第2回検討委員会 平成25年(2013年)9月 2日

第3回検討委員会 平成25年(2013年)9月30日

第4回検討委員会 平成25年(2013年)12月25日

第5回検討委員会 平成26年(2014年) 3月27日

第1回検討委員会においては、ノバルティス社、関連5大学及び大阪市立大学よりその時点までの調査概要について報告を受け、質疑応答を行うとともに、今後の本検討委員会における主な論点について議論を行った。

第2回検討委員会においては、当面9月までの調査検討の進め方、関係者に対するヒアリング等の実施体制について議論した。また、ノバルティス社、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学より今回の事案の企画立案から論文作成に至るまでの経緯や関係者等に関する報告を受けて質疑応答を行うとともに、今後の再発防止策になり得る対応方策について議論を行った。また、諸外国における臨床研究に関する規制の状況や日本における利益相反の管理等について確認した。

第3回検討委員会においては、これまでのノバルティス社及び関係大学からの調査並びに関係者に対するヒアリング等を踏まえ、中間とりまとめ案について議論を行った。

第4回検討委員会においては、滋賀医科大学、名古屋大学及び千葉大学より、今回の事案に関する大学としての調査概要について報告を受け、質疑応答を行った。

第5回検討委員会においては、製薬企業関係者より、本検討委員会の中間とりまとめを踏まえた透明性確保に関する現状の取り組み等について報告を受けるとともに、報告書案について議論を行った。

そのほか、関係者に対して書面により事実確認を行った。

(2) 本検討委員会の検討の進め方

本検討委員会としては、平成25年(2013年)9月末を一つの目処に、まずはその時点までに明らかになった事実関係に基づき当面の対応方針について検討し、中間とりまとめとして公表することとした。

そのため、ディオバンの臨床研究事案に関する調査結果を平成25年(2013年)7月末までに公表しているノバルティス社、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学を対象とした調査並びに主な関係者からのヒアリングを実施し、当該臨床研究に関する事実関係及び当時の臨床研究実施にかかる構造上の欠陥を可能な限り明らかにするとともに、そこから考え得る当面の再発防止策をとりまとめることとした。

関係者に対するヒアリング等の実施体制としては、ノバルティス社、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学をそれぞれ対象とするチームを検討委員で形成し、その中から主査を指名して対応することとした。(各チームの主査及び所属委員については別紙4参照。)

また、平成25年(2013年)10月以降については、滋賀医科大学、名古屋大学及び千葉大学より、今回の事案に関する大学としての調査概要について報告を受け、更なる再発防止策等の必要性等について検討を行うこととした。

(3) ヒアリングの結果

今回の個別関係者に対するヒアリングは以下の者を対象に実施した。なお、ヒアリングに当たっては、今回の事案に関する事実関係を可能な限り解明する上で必要不可欠かつ重要である一方、個々の対象者の人権に配慮する必要があることから非公開で実施するとともに、対象者の弁護士同席を認めた上で実施した。また、ヒアリングの結果概要については、第3回検討委員会において報告した。(各ヒアリング出席者及び結果については別紙5参照)

① 東京慈恵会医科大学における本事案研究責任者

実施日:平成25年(2013年)9月18日

担当チーム:東京慈恵会医科大学担当チーム

② 京都府立医科大学における本事案研究責任者

実施日:平成25年(2013年)9月20日

担当チーム: 京都府立医科大学担当チーム

③ 両大学の外部データセンター責任者

実施日: 平成25年(2013年)9月20日

担当チーム: 東京慈恵会医科大学担当チーム

及び京都府立医科大学担当チーム

④ 当時統計解析に関与したとされるノバルティス社元社員

実施日: 平成25年(2013年)9月24日

担当チーム: ノバルティス社担当チーム

⑤ 当時マーケティング部門を統括していたノバルティス社元社員

実施日: 平成25年(2013年)9月25日

担当チーム: ノバルティス社担当チーム

2. 今回の事案が起こった背景、原因と問題点

本検討委員会では上記1. のとおり、調査・ヒアリング等を実施してきたところである。本検討委員会による調査等については関係者による自発的協力によるものであり、事実、会社側関係者と大学関係者との間で説明に一部食い違いも見られるが、様々な制約の中で得られた現時点での情報を元に今回の事案が起こった主な背景・原因と問題点等を整理すると以下のとおりである。

(1) 臨床研究の企画立案

ディオバンが我が国で承認された平成12年(2000年)当時、一般に、製薬企業による医薬品開発は高血圧症や高脂血症などの比較的患者数が多い疾患を中心に進められており、このような領域における市場獲得競争は内外で激しいものであったと考えられる。このような状況の下で、どの製薬企業も自社製品に関して他社の同種同効薬との差別化につながりうる新たな科学的根拠を得ることができれば販売競争を優位に進められると考えたことは十分想定されることである。

一方、大学等の研究機関においては、この時期、同種同効薬が数多く流通する疾患領域において、EBM (Evidence-based medicine) に基づく標準的治療法の整理・検討がすすめられた。このような状況下で、国内外の研究機関で種々の大規模臨床研究が開始され、前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験(PROBE法)などの新たな試験デザインが行われるなどの状況にあったところであり、研究功績を上げる観点からこのような大規模臨床研究を実施したいと考える研究者が現われることは十分ありうることであった。

事実、今回の事案に関し、ノバルティス社は、同社からの奨学寄附金について、各大学における今回の研究事案の支援に用いられることを意図及び期待していたと公表資料に記載している。

他方、大学側研究者における臨床研究の企画立案について、大規模臨床研究を立案した京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学の研究責任者はいずれも「新たな主任教授として着任し、自らの講座立ち上げ当初であったことから関係者間の結束を強化したい

との考え方に基づき実施した」旨説明しているが、さらに臨床研究の対象医薬品をディオバンにしなければならない特段の理由についても述べておらず、いかなる医学的研究課題を解明するためにこのような医師主導の臨床研究を企画立案したかについて明示していない。

このように、今回の事案にかかる臨床研究の企画立案について、ノバルティス社側には、自社製品の販売戦略という動機付けが認められ、他方で大学側研究者には新しい大規模臨床研究の実施にあたり、特定の医学的研究課題の解明を目的としたと考えられない動機付けが認められる。

医学的研究課題の解明に向けられたものとは言えない臨床研究は、本来行ってはならないものであり、特に被験者保護の観点から問題がある。また、本来の目的が曖昧な状況で研究を実施することにより、医学的研究以外の意図等を有する者が関与する隙を与えた可能性がある。

(2) 臨床研究に対する製薬企業の関与

平成25年(2013年)7月29日付のノバルティス社公表資料によると、「本年3月の同社による社内調査及び4月のノバルティス社のスイス本社(以下「スイス本社」という。)による第三者専門家による調査の結果、一人の元社員が5つの医師主導臨床研究に大幅に関与していたことが判明した。」と報告している。その一方、

- ア. 同社から今回の研究責任者が主宰する講座に対する奨学寄附金は、社長または医薬品事業本部長決裁で決定している。
- イ. 統計解析に従事したとされる元社員の大学側研究者への労務提供について、ノバルティス社の営業関係者であるプロダクトマネージャーを通じて手配されている。
- ウ. 当該元社員の大学側研究者への労務提供にかかる交通費等はノバルティス社が支給している。
- エ. 当該元社員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。

オ. ノバルティス社は奨学寄附金が今回の研究事案の支援に用いられることを意図及び期待していた。

カ. 奨学寄附金が寄付された期間は、それぞれの臨床研究の開始から関連論文の公表までの期間とほぼ同じであった。

などの状況が本検討委員会の調査及びノバルティス社公表資料等で明らかにされている。

これらを総合的に判断すると、当該元社員が今回の事案に深く関与していた実態がノバルティス社にとって最近になって判明したものとは言い難い。また、当該元社員の関与のみならずその上司及び一部の経営陣による認識などの人的状況、並びに当該元社員にかかる必要経費の会社負担及び会社の意図及び期待等を伴った奨学寄附金の提供などの金銭的状况などから、今回の事案は、当該元社員一個人が関与していたというよりは、実態としてはノバルティス社として今回の事案に関与していたと判断すべきものである。

(3) 利益相反管理上の問題点

ノバルティス社は東京慈恵会医科大学の講座に総額約1億9千万円、京都府立医科大学の講座に総額約3億8千万円を奨学寄附金として寄付しており、また他の三大学に対しても奨学寄附金を寄付しているが、その決裁者は当時の社長または医薬品事業本部長であったと述べている。また、ノバルティス社は奨学寄附金が今回の研究事案の支援に用いられることを意図及び期待していたとも述べている。このような意図等をもって提供された資金は、事実上、ノバルティス社が今般の事案に係る臨床研究のスポンサーとしての役割を果たしており、これは学術研究や教育の充実・発展という奨学寄附金本来の趣旨と異なる。このほか、統計解析に関わったとされる元社員の当初の所属部署は営業関係の管轄であり、またその元社員を大学側研究責任者に紹介した者は、同社の営業関係者であるプロダクトマネージャーであったことなどを踏まえると、ノバルティス社からの長期間にわたる多額の資金提供及び労務提供は、営業を含めた業務の一環として行われたものと考えられる。いずれにせよ、製薬企業から大学への資金提供及び大学側研究者への労務や専門的知識の提供について透明性が確

保されていない。また、社員に対するマネージメント及び部門間の情報共有・連携が不十分であるなど、全体として社内のガバナンスが適切に機能していないと思われた。さらに、ノバルティス社は当該元社員の関与に関し、「大阪市立大学の肩書を使用していれば許されると思っていた。」旨を述べている。その一方で、同時期にスイス本社が関与した海外臨床研究については、その公表論文(Lancet 363:2022-2031, 2004)において適切に研究者の利益相反について言及されている。このことから、スイス本社は研究者の利益相反に関わる透明性確保について内外でのダブルスタンダードを黙認したか、あるいは日本法人に対するスイス本社の指示が適切でなかったものと考えられる。

一方で、平成15年(2003年)制定の「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働大臣告示、以下「臨床研究倫理指針」という。)」において研究者による利益相反管理の必要性を求めていたにも関わらず、大学側研究者における利益相反の管理に関する対応はずさんであった。特に大学側研究責任者については、当該元社員がノバルティス社の社員であることを臨床研究開始の当初から認識していたか、研究の途中段階で認識していた可能性が極めて高く、それにもかかわらず関連する論文に利益相反に関する適切な記載を行っていない。例えば、平成18年(2006年)には臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班から「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」がとりまとめられるなど、臨床研究における利益相反管理の重要性が提起された以降においてさえ、利益相反に関して不記載の論文が見受けられる。このほか、研究の途中段階でプロトコルや患者同意説明に関連する文書の変更がなされているにもかかわらず、倫理審査委員会での記録が見当たらず、適切に審議がなされたか不明である。また、利益相反の適切な開示を行うよう倫理審査委員会が指摘した形跡も確認できない。

その背景としては、大学側研究責任者が利益相反に関する適切な開示の必要性を認識しておらず、結果として対応が不十分であった可能性もあるが、臨床研究に際しての実施体制が脆弱であったことが影響を及ぼした可能性もあると考えられた。すなわち、統計解析担当者などの大規模臨床研究に必要な人材を外部からの労務提供に大きく

依存して開始したため、研究チーム内でその対応や分析内容について十分な議論や批判ができなかったおそれがある。また、後になって当該統計解析担当者が製薬企業関係者であることが判明し、臨床研究の信頼性に重大な影響が及ぶことを大学側研究責任者が認識したとしても、そのままなし崩しに臨床研究を継続せざるを得なかったものと考えられた。

いずれにせよ、大学、大学側研究者及びノバルティス社双方において、利益相反状態を適切に把握し、管理する組織・機能がないと考えられた。

(4) データを操作した者とその意図

今回の事案のうち、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学の事案については、データの操作が行われていることが大学の調査結果により判明した。この点に関し、大学側は、大学側研究者はデータ管理・統計解析業務の十分な知識経験がなかったこと及び元社員がデータ解析を行った証拠資料が存在することから、その者によるデータ操作が疑われるといった趣旨を述べている。

これに対して、ノバルティス社側は、社内調査に基づき「元社員がデータ操作に関与した証拠はない」とし、また「会社として元社員にデータ操作を指示した形跡は見られない」と述べている。ノバルティス社の元社員によると、大学側研究者に統計解析の専門家がいなかったことから、大学側からの要請に応じデータの一部を渡されてデータ解析を行ったことは事実だが、データ管理には関わっておらず、データ操作などできる立場にはなかったと述べている。

大学側研究者の主張は、自分たちに大規模臨床研究の前提となる統計解析等の能力が欠けていたにもかかわらず、臨床研究を行ったことを意味するものである。本来、このような大規模臨床研究を実施するのであれば、研究責任者の管理体制の下で、データ管理者、統計解析担当者などが適切な対応を図っているはずであり、データ操作が行われたとすれば、この管理体制に何らかの問題があったためである。大学側研究者は、データ操作に関わっていなかったことについての積極的な説明責任を負っている。本事案において、大学側

研究者は、本来大学側研究者の責任において管理すべきデータが、何故元社員によって操作され得たのかについて何らの説明をしていない。

他方でノバルティス社については、上記(2)で述べたとおり、実態としては業務の一環として今回の事案に関与していたと判断すべきこと、今般の臨床研究の結果が営業上裨益することなどの状況を踏まえると、元社員がデータ操作に関わっていなかったことについて、より積極的に説明する責任があると言わざるを得ない。

また、滋賀医科大学の事案については、同大学の調査によると、論文に用いたデータが実測値と異なる例が約1割(67/661 ポイント)あり、今回の研究事案にかかる研究グループからは「誤入力であった」との説明があったものの、不一致症例の数値が両群各々に偏っている点に不自然さがあり、恣意性が否定できないとしている。また、ノバルティス社の元社員の研究への関与については、2名の元社員が関与しており、1名はプロトコル立案へのアドバイス、もう1名は研究参加医師へのデータ測定法や入力方法の周知、データ解析担当医師からの要請に基づく資料作成補助等を行ったとのことである。しかしながら、資料作成補助等に関わった元社員は、同大学のヒアリングに対し、「数値操作は行っていない」と返答するとともに、研究に関与した同大学の医師へのヒアリングでも、当該元社員が数値を操作したとの証言は得られていないとしている。このように、データの信頼性が損なわれ、科学論文としては不適切と大学が判断している点で滋賀医科大学の事案は、京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学の事案と同様であるものの、データ操作又は恣意性とノバルティス社元社員との関係性について、研究者の認識が異なっている。

本検討委員会は、今回の事案に関して、ノバルティス社と関係大学から提出された資料及び関係者に対するヒアリングによって、事実の解明に努めたが、データの操作を誰が何の目的で行ったのかについて明らかにすることはできなかった。しかし、検討委員会は、これまで述べてきた状況を踏まえると、今回のデータ操作による結果に対する責任のみならず、我が国の医学界に対する信頼性が低

下したことに対する責任は、ノバルティス社及び関係大学(大学側研究者を含む。)の双方で負うべきと考える。

(5) 臨床研究の質の確保及び被験者保護に関する問題点

上記のほか、臨床研究の質の確保及び被験者保護に関し、以下の問題点が見られた。

- 大学側研究者、特に臨床研究の責任者について、データの信頼性確保や統計解析の方法、被験者保護や利益相反などの臨床研究の基本的ルールに対する理解が十分であったか、研究組織についての管理能力が十分であったか、さらに、そもそも科学者としての良心に従って研究を行っていたか、などいずれも疑問がある。
- 今回の臨床研究実施に当たり、大学の倫理審査委員会による審査がなされているが、なんら歯止めとなっていない。その記録も残されていない。
- データの信憑性に関して検証を行おうとしても、多くの関係資料がすでに廃棄されていた。
- 多額の研究資金が提供されているにもかかわらず、大学側研究責任者を中心としたデータ管理体制が適切に構築されていない。また、実際にデータ管理が不十分であった。

(6) その他

今回、本検討委員会は、高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する5大学全ての調査結果について報告を受けた。その結果、京都府立医科大学、東京慈恵会医科大学及び滋賀医科大学の3大学については、データの操作又は恣意性が否定できないとしている。名古屋大学については、恣意的なデータ操作はなかったとした。また、千葉大学については、現時点ではデータ操作は見当たらないとしたものの、資料の多くがすでに廃棄され、大学での調査範囲が限定的であり、平成25年(2013年)末の第4回検討委員会開催時点においても第三者調査が開始されていなかった。このように、今回の臨床研

究事案にかかるデータの信頼性は大学間で異なるものであったが、事案が判明した際の大学における調査の迅速性や内容は大学間で大きく異なるとの印象を受けた。今回の事案は、研究開始からすでに十年程度経過しているものであり、調査に一定の困難が伴うことに理解はするが、このような事案が生じた際に迅速かつ適切な対応がとれることは、大学の臨床研究に関するガバナンスの適切性を示すものであり、臨床研究実施機関としての能力を反映する一つの要因となりうるものと思われた。

また、ノバルティス社元社員の各研究への関与の度合いも大学によって大きく異なるように見られた。この違いは、大学側研究責任者の利益相反管理に対する高い問題意識や、データの一元管理が適切に機能するなどの臨床研究実施体制の違いに起因するのではないかと考えられた。

3. 対応が必要な事実関係と再発防止策

上記2. で述べた「今回の事案が起こった背景、原因と問題点」を元に、本検討委員会は再発防止策として以下のとおりとりまとめた。国及び臨床研究に携わる者は、互いに連携し、早急に対応・検討を進めるべきである。国は、これらの諸事項を規定する法制度について検討すべきである。我が国の臨床研究に対する信頼回復のためには早急な対応が必要であり、そのための法制度についての検討に当たっては、下記(1)に記載のとおり様々な影響等を十分考慮の上、本年秋を目処に検討を進めるべきである。また、並行して、現在検討中の臨床研究倫理指針の見直しの一環として必要な対応を図るべきである。

なお、これらは現時点での本件事案に関する調査結果等に基づき検討したものである。昨今、本件事案に留まらず、臨床研究を巡る様々な事案が明らかになってきており、今後の再発防止策の具体的検討・実施にあたっては、これらの事案についても参考の上進めていくことが必要である。

(1) 信頼回復のための法制度の必要性

本検討委員会では、研究の質の担保及び被験者保護並びに研究者の利益相反管理、研究支援に係る製薬企業の透明性確保等の観点から、これらを担保するための法制度等の必要性についても検討を行った。

現状の臨床研究倫理指針については、厚生労働大臣告示として、各臨床研究実施機関及びその関係者に遵守を求めてきたところであるが、当該指針の遵守状況に関する監視機能は現状設けられておらず、指針に違反した場合の研究者等に対する罰則は設けられていない。また、我が国では医薬品の承認申請を目的とした治験については国際的に整合化された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（いわゆる ICH¹-GCP (Good Clinical Practice)）」の遵守について薬事法を根拠に求めているが、治験以外の臨床研究については薬事法の対象とされておらず、未承認医薬品に対する臨床研究であってもその対象となっていない。また、欧米では臨床研究の中でも未承認の医薬品を用いた臨床研究については治験であるか否かを問わ

¹ ICH ; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)

ず ICH-GCP の遵守を求めているが、その比較において、我が国での臨床研究の質の確保・被験者保護等に対する現状の法令の位置づけは、臨床研究の研究者に対する拘束力として脆弱であり、米国の研究公正局 ORI (Office of Research Integrity) や被験者保護局 OHRP (Office for Human Research Protections) を参考にしつつ、臨床研究の実施機関等に対する公的な監視機能の構築や、指針に違反した者を公表してはどうかといった考え方もある。

その一方で、臨床研究に対する規制を厳しくした場合の影響についても十分考慮する必要がある。例えば、薬物を用いるあらゆる臨床研究実施に当たり ICH-GCP の遵守を求めるとなると、人材確保とその継続的雇用を含め、そのコストは従来以上のものとなり、臨床研究実施機関におけるさらなる費用負担が一般に困難な現状を考慮すると、規制強化により、治療指針策定に必要な臨床研究など、我が国で必要な臨床研究が実施できなくなる恐れがある。実際、過去に欧州において ICH-GCP の遵守を新たに求めたところ、遵守を求める前に比べて臨床研究実施件数が減少したとの報告がある (Trials 2012, 13:53)。そのため、現在、欧州においては臨床研究に対する規制の見直しが進められている。

また、臨床研究に対する規制の仕組みについては欧米間でも異なっている。米国では IND (Investigational New Drug) 制度として、未承認薬等の臨床研究実施に際し、承認目的であるか否かに関わらず、試験責任者が FDA (米国食品医薬品局) に対し必要書類とともにあらかじめ届出を行う制度が存在する。また、既に承認された医薬品であって適応外の効能に関する臨床研究についても、IND 制度の対象とされているが、一部 IND 制度の対象外となるものもある。一方、欧州では、一般に IND 制度に該当する仕組みのほか、被験者保護を目的とした臨床研究全般を包括的に規制する法律が存在する。例えば、今回の事案は、ディオバンの薬事法上の承認後に実施された臨床研究であり、米国では IND 制度の対象外とみられ、仮に我が国で臨床研究を法的に規制するとした場合、どのような仕組が適切かの検討も必要である。

本検討委員会としては、薬物を用いる臨床研究の実施に当たり ICH-GCP の遵守を求めることや、臨床研究全般を対象とする新たな法律を作り臨床研究の実施機関や研究者等に対する法的拘束力を確保すること、公的な監

視機能を新たに構築することは、臨床研究の質の確保や被験者保護の観点から有効であると考えます。我が国の臨床研究に対する信頼回復のためには早急な対応が必要であり、そのための法制度に係る検討について、国は、臨床研究の実施機関等に対する影響をも考慮したうえで、本年秋を目処に検討を進めるべきです。また、仮にIND制度や新たな法的拘束力を設けることが適切であると判断した場合、臨床研究の実施機関における準備期間を十分設けることや、規制により生じる費用の確保についても、国として十分に配慮する必要があると考えます。

(2) 臨床研究の質の確保と被験者保護

(対応が必要な主な事実関係)

- 今般の事案は医学的研究課題の解明に向けられたものと言えない可能性があること。
- データ管理が不適切であり、また意図的に操作され、誤った結論を導いたこと。
- 臨床研究の実施責任者としての対応が不十分であること。
- 倫理審査委員会が歯止めとならなかったこと。
- 検証を後から行おうとしても資料がすでに廃棄されていたこと。
- 研究者の被験者保護の視点が十分でないこと。

① 倫理審査委員会の機能強化及び透明性確保

今回の事案発生とその結果責任については、大学側の臨床研究の実施責任者の責任もさることながら、各大学の倫理審査委員会がなんら歯止めとなった形跡が見あたらない。また、その記録も十分保存されていなかった。本来、倫理審査委員会は、倫理的・科学的観点から個別研究計画の妥当性を検証し、もって被験者保護を担う重要な機関である。

今回の事案については、医学的研究課題の解明に向けられたものと言えない可能性があった。このことから、倫理審査委員会においては、臨床研究の目的が適切であるかについても十分確認の上、その実施を認めるべきである。今回の事案を踏まえ、臨床研究の実施機関の長は、手順書の整備や必要な知識経験を有する人員が確保

されているかなど、倫理審査委員会として必要な体制を有しているか、早急に点検すべきである。また、倫理審査委員会のさらなる機能強化及び独立性確保を図るため、関係者は以下の方策について検討するべきである。

- ア. 国は、他の模範となるような倫理審査委員会の認定などを通じ、倫理審査委員会の全般的な機能の向上を図ること。
- イ. 臨床研究の実施機関の長は、倫理審査委員会の委員構成として外部有識者を確保するとともに、個別の審査を行う際、外部有識者を参加させること。
- ウ. 臨床研究の実施機関の長は、他の研究機関と共同で設置した共同倫理審査委員会や上述の認定倫理審査委員会を活用させること。これらを通じ、倫理審査委員会の集約化を図ること。
- エ. 臨床研究の実施機関の長は、倫理審査委員会及び利益相反委員会との間で連携協力をさせること。また、倫理審査委員会及び利益相反委員会においては、個別の臨床研究における利益相反の状況を把握し、必要に応じ、研究実施体制の第三者性確保を求めるなど、情報開示以外の適切な対応についても講じること。
- オ. 国は、公的な補助を行う際に、今後見直される臨床研究倫理指針について、その遵守を条件とすること。

② 研究責任者等の責務の明確化と教育・研修の徹底

今回の事案は、ディオバンを使用する患者及び国民全般に多大な不安や心配をもたらし、また、我が国の臨床研究に対する信頼性を大きく損ねるなど、国益の損失にもつながる重大な問題である。このような事態を招いたことに対する関係者の責任は非常に重く、また、このような臨床研究を許容し、何ら手立てを講じることができなかった大学についてもその責任を担うべきであり、十分な反省と再発防止に向けた真摯な対応が求められる。

臨床研究を行う全ての者は、今回の事案を他山の石とし、自らが臨床研究を志した初心を思い返し、また科学者としての良心に従って臨

床研究を行うとともに、自らの研究を通じて患者により良い治療手段を提供するという本来の目的を自覚しながら臨床研究にあたるべきである。

国は、臨床研究責任者及び臨床研究の実施機関の長の責務を明確化するとともに、その周知徹底を図るべきである。これまでも臨床研究の実施機関の長に対しては研究に携わる者への教育・研修の機会確保を求めるとともに、臨床研究に携わる者は必要な教育・研修を受けべきことを求めているが、今後はさらに教育・研修の内容、頻度等について明確化し教育・研修の徹底を図るべきである。また、大学における医学教育等の中でも、臨床研究の必要性及び配慮すべき倫理性・安全性確保など、臨床研究実施に当たり必要な事項について、学生等への教育機会を適切に設けるべきである。

③ データ改ざん防止体制の構築

今回の一連の事案を通じ、臨床研究の実施機関においては、生物統計専門家の人材不足など、臨床研究の体制が不十分な状況が見受けられた。他方、現状においても、臨床研究の実施機関が必要な人材を十分に確保できない状況があり、この場合、製薬企業を含めた外部機関からの人材確保や労務提供に頼らざるを得ない場合が想定される。その際の臨床研究支援に係る製薬企業の透明性確保に関する再発防止策については(3)で後述するが、臨床研究の質の確保の観点から、臨床研究の実施機関の長又は研究責任者は以下の諸事項についての対応を十分検討すべきである。

- ア. 担当者が内部・外部の者であるかにかかわらず、特定の者に統計解析等の重要業務が偏在することのないよう配慮すること。
また、研究チーム内で十分な議論やチェックができるような透明性確保に配慮すること。
- イ. データ管理センターなど、研究チームとは別途の第三者的組織でデータマネージメントを専属で行う組織を設けるなど、データ管理を適切に行うこと。
- ウ. 倫理審査委員会等における審査に際しては、臨床研究開始前に、個々の臨床研究の実施体制についても十分確認させ、利益

相反上の問題だけでなく、臨床研究の質の確保の観点からも、実施体制の妥当性について検討すること。

臨床研究の実施機関の長においては、臨床研究の開始前にデータ管理が適切に行えるよう、医師や臨床研究コーディネーター、生物統計の専門家などの必要な人材確保・組織体制整備に努める必要がある。

国は、臨床研究の実施機関が必要な人材を確保できるよう、臨床研究にかかる人材の育成に一層努めるべきである。特に、臨床研究中核病院など、臨床研究の実施基盤整備・拠点化を適切に進め、当該病院を中心とした関連医療機関との連携を通じ、臨床研究の質の向上や人材育成を推進すべきである。

④ 臨床研究関連資料の保管義務

今回の事案を通じ、臨床研究関連資料の保管責任者及び保管すべき年数があらかじめ決められていないことが明らかになった。また、最近になって関連資料が廃棄された事例が見られた。

国は、臨床研究関連資料の保管責任者を明確化するとともに、保管すべき資料の種類及び保管年数についても明確化し、臨床研究の実施機関の長にその遵守を求めるべきである。

また、研究者の異動や退職があることから、異動等に伴い臨床研究関連資料が移管・廃棄されることのないよう、臨床研究の実施機関の長は、このような場合の資料を保管管理する体制・ルールをあらかじめ決めておくべきである。

⑤ その他

関連大学及びノバルティス社は、問い合わせ窓口を設置するなど、今般の事案に係る被験者や患者・国民に対し十分な説明ができるよう、その体制を整えるべきである。

また、今後、臨床研究の研究責任者は、被験者自らが必要に応じ臨床研究のその後の状況を情報収集できるよう、特に侵襲性を有する臨床研究の実施に当たり、適切なデータベース(国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び公益社団

法人日本医師会が設置したもの。)への臨床研究計画の登録・更新・結果の公表につき、その徹底を図るべきである。

(3) 研究支援に係る製薬企業の透明性確保及び管理体制並びに製薬企業のガバナンス等

(対応が必要な主な事実関係)

- 製薬企業から研究機関への資金提供及び労務提供等の透明性が図られていないこと。
- 製薬企業の社内のガバナンスが欠如していると考えられたこと。
- 大学及び製薬企業双方において、利益相反の問題を俯瞰し、対処する機能がないこと。

① 研究支援に係る製薬企業の透明性確保

今後の製薬企業からの奨学寄附金や労務提供のあり方に関し、奨学寄附金や労務提供を一律に廃止することは困難である。このことから、研究機関及び学会等の学術団体は、日本医学会が平成23年(2011年)に公表した「医学研究のCOIマネジメントに係るガイドライン」の趣旨を十分理解し、適切に対応すべきである。また、本件事案やその他の臨床研究事案を踏まえ、日本学術会議等様々な機関が利益相反管理等に関する提言^{2,3,4}を行っており、これら提言や既存の指針等⁵についても十分留意すべきである。

また、製薬企業は奨学寄附金等の資金提供及び労務提供・専門的知識提供(以下「労務提供等」という。)を行う場合、透明性確保の観点から以下の諸点について対応すべきである。

ア. 医療用医薬品の取引に付随する寄附についての考え方を定めた「医療用医薬品製造販売業公正競争規約に基づく「寄附に関する基準」(医療用医薬品製造販売業公正取引協議会、平成1

² 「医系大学・研究機関・病院のCOI(利益相反)マネジメントガイドライン(一般社団法人全国医学部長病院長会議(平成25年11月15日))」

³ 「臨床研究にかかる利益相反(COI)マネジメントの意義と透明性確保について(日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会(平成25年12月20日))」

⁴ 「我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策(日本学術会議・科学研究における健全性の向上に関する検討委員会・臨床試験制度検討分科会(平成26年3月27日))」

⁵ 「医師の職業倫理指針〔改訂版〕(公益社団法人日本医師会(平成20年6月))」

0年1月20日公正取引委員会届出、平成26年1月28日公正取引委員会・消費者庁長官改訂版届出)」を遵守すること。

- イ. 日本製薬工業協会が公表した「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン(2011年1月策定・2013年3月改訂)」を早急に実施し、奨学寄附金を含めた学術研究助成費等の個別状況を公開すること。また、同ガイドラインにおいては、製薬企業の労務提供等に関する事項が含まれていないことから、これらに関する行動指針を策定し、透明性を図ること。
- ウ. 臨床研究の実施機関に対して資金提供を実施する場合、可能な限り委託契約に基づく資金提供を検討すること。奨学寄附金を寄付する場合には、学術研究や教育の充実発展との本来の趣旨に沿うよう、講座単位ではなく、可能な限り学部単位または大学単位で行うこと。
- エ. 奨学寄附金等の資金提供または労務提供等に当たっては、営業部門から独立した組織により、利益相反上の問題がないかについて十分確認の上、決定すること。また、奨学寄付を行うに至った経緯など、企画立案から意思決定に至るまでの記録を作成し、保管すること。

国及び臨床研究の実施機関の長をはじめとする研究者は、製薬企業の上記取り組みに対し可能な限り協力すべきである。

また、国は、研究機関に対する公的な補助を行う際には、利益相反の観点からも、今後見直される臨床研究倫理指針について、その遵守を条件とすべきである。

② 製薬企業のガバナンス等の徹底

製薬企業は、社員・組織に対するガバナンスが十分機能しているか早急に点検し、必要に応じ適切な措置を講ずるべきである。特に日頃から上司が部下の行動を十分把握できているか、組織間の連携が適切になされているか、内部告発・公益通報などの受付窓口が設置され機能しているかなどについて検証すべきである。また、社内に営業部門とは独立した部署として、資金提供や労務提供についての透明性確保に関する状況を適切に把握し、必要に応じ改善を指

示する部署の設置についても検討すべきである。

また、製薬企業は、法令や各種ガイドライン等のコンプライアンスの状況を点検するとともに、より一層、法令等遵守に努めるべきである。

(4) その他

(対応が必要な主な事項)

- 臨床研究倫理指針の適合性に関する自己点検が適時適切に行われていないこと。
- 今回の事案の存在又はその疑いが生じた場合の大学による調査について、その迅速性や調査内容に大きな差が見られること。

今回の事案について、関連5大学は、いずれも外部からの指摘に基づき調査が開始されている。今般の臨床研究実施から事案の存在が明らかになるまでに長期間要しているのは、各大学の自己点検能力が脆弱であることが一因と考えられる。後述のとおり、今般の事案を受け、厚生労働省及び文部科学省は、臨床研究を実施する主な機関を対象に自己点検を実施するよう要請しているが、そもそも自己点検については臨床研究倫理指針に規定されているものである。本来、自己点検は定期的実施するとともに、今般のような事案発生に際しては、同様の事案がないかについて、積極的に自己点検行うべきである。臨床研究の実施機関の長は、自己点検に関する現状を十分把握した上で、適時適切に自己点検を行うことができるよう、その体制を整備すべきである。また、国は、臨床研究の実施機関の長が適切に自己点検を行うよう、指導すべきである。

今回の臨床研究事案が判明した際の各大学としての調査については、その迅速性や内容が大きく異なるとの印象を受けた。指針違反に関する事案その他データのねつ造など臨床研究の信頼性を揺るがす事案の存在又は疑いが生じた場合、臨床研究の実施機関の長は、直ちに調査委員会を立ち上げ早急に調査を実施するとともに、必要な対応方策を講じる必要がある。「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)(平成19年2月15日文科科学大臣決定・平成26年2月18日改正)」によると、迅速な全容解

明のため、不正調査の期限を原則210日以内と定めているところ、これらの調査についても、遅くともこれを一つの目処に調査を実施すべきである。また、臨床研究の実施機関の長は、調査委員会に外部有識者の参画を求めるだけでなく、調査の中心的役割を依頼するなど、第三者性を十分確保すべきである。また、臨床研究の実施機関の外部に調査を委託することも併せて検討すべきである。

4. その他の重要課題

本検討委員会は、今回の事案について可能な限り調査・ヒアリング等を実施し、事実関係を明らかにするよう努めてきたところであるが、その中で、ディオバンの広告、関連学会によるガイドライン作成及び今回の事案による医療保険財政上の課題等が見いだされた。

広告及び医療保険財政上の課題に関し、国は本検討委員会とは別途、担当部局により更なる詳細調査を行うとともに、必要に応じ厳しい対応を講じるべきと考える。

(1) 薬事法に基づく対応の必要性

(対応が必要な主な事項)

- データ操作・取り下げとなった論文に基づくディオバンの広告が結果的に誇大広告に該当するおそれがあること

上記のとおり、ノバルティス社の人的・金銭的関与の状況などから、今回の事案については、元社員一個人の関与にとどまらず、実態としては会社として関与していたと判断すべきものである。従って、データが操作され誤った結論を導いた論文を用いてディオバンの広告を行った同社は、データ操作そのものに関与したかどうかは現時点では不明であるものの、善意の第三者的立場で当該論文を用いたとはいえないことに留意が必要である。

いずれにせよ、薬事法66条では何人も医薬品の誇大広告等をしてはならないと規定しているところ、今回の事案に関する広告は結果的に誇大広告に該当するおそれがあることから、国は立入検査等の権限を有する者による詳細な実態解明をすすめる、関係者の薬事法上の違法性を十分検証し、厳しい対応を図るべきである。また、国は、臨床研究に関する法制度の検討とあわせて、欧米の事例も参考にしつつ、広告の適正化方策についての検討を行うべきである。

また、専門誌等のマスメディアにおいても、結果的に今回の事案に関連する企画広告が医療現場等に与えた影響は少なからずあることを十分認識すべきであり、今後の広告のあり方等について十分検討するべきである。

(2) 学会ガイドラインについて

今般の事案に係る論文の一部は、特定非営利活動法人・日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2009」に引用されていたが、当該学会は、撤回された論文について当該ガイドラインから削除し、適宜修正を行った。当該学会は、ガイドラインに関連論文を引用した経緯や利益相反管理について検証すべきであり、各学会においても、ガイドライン作成時の利益相反の管理を適切に実施すべきである。

(3) 今回の事案による医療保険財政への影響

(対応が必要な主な事項)

- 誤った結論に基づくディオバンの広告による医療保険財政への影響が指摘されていること

今回の事案にかかる臨床研究については、薬事法上の治験でないため、ディオバンの薬価収載時及びその後の価格見直しにそのデータを使用されておらず、薬価設定の価格自体に直接の影響を及ぼしていない。他方、当該臨床研究の結果に基づくノバルティス社の広告及び関係学会のガイドラインにより、高血圧症治療に当たる医師の処方行動が変更されたとの指摘もある。

このような指摘を踏まえ、今回の事案にかかる臨床研究による医療保険財政への影響の評価等について、中央社会保険医療協議会において引き続き検討すべきと考える。

(4) 非常勤講師の委嘱のあり方

(対応が必要な主な事項)

- 大阪市立大学が元社員を非常勤講師に委嘱した経緯が不明であること。また、講義実績がほとんどないにもかかわらず漫然と非常勤講師の委嘱を継続していたこと。

ノバルティス社の元社員は大阪市立大学非常勤講師の肩書を有しているが、講義実績がほとんどないにもかかわらず、同大学は漫然と非常勤講師としての契約を更新していた。また、いかなる経緯で元社員を非常勤講師として採用したか等も不明であった。

大学等においては、非常勤講師の勤務実態等を確認のうえ、漫然と委嘱を継続することのないようにすべきである。また、非常勤講師委嘱にあたっては、その職務内容等を記録し、保管するべきである。

(5) 主な臨床研究実施機関による自主点検の結果

今回の事案等を受け、厚生労働省及び文部科学省は連名で、「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて(平成25年8月23日)」を発出し、我が国で臨床研究を実施する主な機関117カ所に対して自主点検の実施及びその結果報告を求め、その結果を本検討委員会に報告した(研究機関からの報告結果概要は別紙6参照。なお、本件調査について、中間とりまとめの時点では平成25年(2013年)9月27日時点の速報を記載したが、本報告書では第4回検討委員会で報告された最終結果を添付した。)

また、厚生労働省及び文部科学省は、平成26年(2014年)1月24日付で「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る追加の自主点検の実施及び報告のお願いについて」を発出し、追加的な自主点検の実施を求めている。

臨床研究の実施機関の長は、前述のとおり、臨床研究倫理指針等に則り研究が実施されているか、適時適切に自主点検を実施すべきである。

第四 むすびに

ノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンの臨床研究事案について、本検討委員会は本件事案に係る大学や主な関係者を対象とした調査及びヒアリング等を通じ、当該臨床研究に関する事実関係や我が国の臨床研究実施にかかる構造上の欠陥を可能な限り明らかにするとともに、そこから考え得る当面の再発防止策について検討した。検討委員会による調査等については、あくまでも関係者による任意の協力が前提となることから、本事案の事実解明には限界がある。しかしながら、本検討委員会は関係者の協力を得ながらヒアリングを行い、また、5回にわたる会議を開催し、本事案について主に以下の諸点を明らかにし得たと考える。

- (1) 今回の事案にかかる臨床研究の企画立案について、大学側研究者に特定の医学的研究課題の解明を目的としたとは考えられない動機が認められること。臨床研究について大学側に十分な実施体制が整っていないにもかかわらず、研究者が研究を開始した例が認められること。本来の目的が曖昧な状況で研究を実施することにより、医学的研究以外の意図を有する者が関与する隙を与えた可能性があったこと。このような状況で行われる臨床研究は、研究者としての倫理に反しているのみならず、本来行ってはならないものであり、特に被験者保護の観点からは看過できない問題であること。また、大学側研究者の利益相反管理がずさんであったこと。
- (2) 大学内の倫理審査委員会が事案発生の歯止めとして機能していないこと。今回の事案発生については、大規模臨床研究にあたって不可欠な統計解析者などの人材を外部からの労務提供に依存するなど、大学及び大学側研究者における臨床研究の基本的実施体制が脆弱であったことが原因となっていると考えられること。
また、今回の臨床研究事案にかかるデータの信頼性は大学間で異なるものであり、事案が判明した際の大学における調査の迅速性や内容についても大学間で大きく異なること。さらに、ノバルティス社元社員の各研究への関与の度合いも大学によって大きく異なること。これらは大学の臨床研究に対するガバナンスの適切性を示すものと考えられたこと。

- (3) 今回の臨床研究事案のノバルティス社の関与については、元社員一
個人が関与していたというよりは、実態としてはノバルティス社として
今回の事案に関与していたと判断すべきものであること。ノバルティ
ス社が今般の事案に対して提供した奨学寄附金は、スポンサーとし
ての役割を果たすものであり、奨学寄附金本来の趣旨と異なるもの
であること。ノバルティス社からの長期間にわたる多額の資金提供及
び労務提供は、営業を含めた同社の業務の一環として行われたもの
と考えられること。同時期にスイス本社が関与した海外臨床研究につ
いては利益相反について適切に言及されており、スイス本社の透明
性確保に関する方針は日本法人において適用されておらず、ノバル
ティス本社の日本法人に対するガバナンスが機能していないこと。ま
た、日本法人の内部におけるガバナンスにも問題があったこと。

本検討委員会としては、今回の事案に関して、ノバルティス社と関係大学
から提出された資料及び関係者に対するヒアリングによって事実の解明に
努めたが、本検討委員会による調査等の限界からデータの操作を誰が何の
目的で行ったのかについてまで明らかにすることはできなかった。しかしな
がら、今回のデータ操作による結果に対する責任のみならず、我が国の医
学界に対する信頼性が低下したことに対する責任は、関係大学(大学側研
究者を含む。)及びノバルティス社の双方で負うべきと考える。

以上の状況を踏まえ、本検討委員会は、臨床研究の質の担保及び被験
者保護並びに研究者の利益相反管理、研究支援に係る製薬企業の透明性
確保等の観点から、これらを担保するための法制度等の必要性について、
国は平成26年秋を目処に検討を進めることを提案した。

またこれと並行して、現在検討中の臨床研究倫理指針の見直しにおいて
必要な対応を図ること、さらに、権限を有する者による本件事案の実態解明
をすすめて、厳しい対応を図ることなどを提案した。

本事案について、平成26年(2014年)1月に、厚生労働省医薬食品局長
がノバルティス社等を薬事法違反の疑いから東京地方検察庁に告発状を提
出した旨の公表をしている。しかしながら、中間とりまとめの公表後もなお、
臨床研究等においてデータが適切に取り扱われていないのではないかと疑

われる報告が複数報告されており、また、今回の事案等を受け、厚生労働省及び文部科学省が連名で行った自主点検の結果を見ても、臨床研究倫理指針に違反する事例は複数報告されている。本事案は必ずしも過去の課題とは言えない。

臨床研究が科学的に正当に行われるべきことは当然であり、その本来の目的は、医学的研究課題の解明を通じた「患者の利益」追求であるはずである。このことから、科学的正当性をもたない臨床研究は患者の不利益をもたらす可能性とともに、国益の大きな損失につながる。本検討委員会が検討対象として取り扱ったノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンの市販後大規模臨床研究に関する事案については、他の臨床研究事案との比較において、事実と異なる研究結果が医療現場に広く周知され、医師の処方行動の変更をもたらすことにより患者にまで影響が及んでいる点で社会的な影響が際立つ。仮に、本事案以外の臨床研究事案がそこまでの影響を及ぼしていなかったとしても、同様な事案に関わった研究機関、研究者、製薬企業等は、これを端緒として患者を含めた医療現場に大きな影響を及ぼす可能性があったことを十分反省し、事実関係の積極的解明と社会に対する説明、再発防止策の徹底が求められる。また、医師、薬剤師等の医療関係者は、医薬品の有効性や安全性に関する情報を製薬企業からの情報提供だけに依存するのではなく、自らも情報収集に努めるとともに、得られた情報を科学的に見極めるための研鑽も求められる。

ノバルティス社のディオバンに関する事案は、先人が様々な実績を積み重ねて築いた我が国の臨床研究に対する信頼を損なうものである。一旦失った信頼を回復することは容易ではない。このような事態を招いたことに対する研究責任者及び関係大学並びにノバルティス社の責任は非常に重く、十分な反省と再発防止に向けた真摯な対応が求められる。信頼回復のためには、臨床研究に関わる全ての関係者が真剣にこの事案と向き合い、愚直に再発防止策を実行しつつ有用な研究成果を積み重ねていくほかないと考える。我が国の臨床研究に対する信頼を回復するには、行政のみならず、大学等研究機関、製薬企業、学界等、研究に関わる全ての者が真摯に取り組まなければならない。

以上

(別紙1)

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会 委員名簿 (五十音順)

氏名	所属・役職
いながき おさむ 稲垣 治	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 委員長
くわじま いわお 桑島 巖	特定非営利活動法人臨床研究適正評価教育機構 理事長
そね さぶろう ○曾根 三郎	日本医学会利益相反委員会 委員長
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部 臨床医学(臨床統計学・医薬開発学)教授
たしま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
たしろ しもん 田代 志門	昭和大学研究推進室 講師
はない じゅうご 花井 十伍	全国薬害被害者団体連絡協議会 代表世話人
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	(独)国立がん研究センター 企画戦略局長
みやた みつる 宮田 満	日経BP社 特命編集委員
もりした のりこ 森下 典子	(独)国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 臨床研究推進部 臨床研究推進室 室長
もりしま あきお ◎森嶋 昭夫	名古屋大学名誉教授
やまもと まさゆき 山本 正幸	大学共同利用法人 自然科学研究機構 副機構長 基礎生物学研究所 所長

◎:委員長、○副委員長

(別紙2)

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する経緯等

1. 主な経緯等

平成 14 年 (2002 年) ~

東京慈恵会医科大学が中心となり、ディオバンと従来の降圧剤の効果を比較する大規模臨床研究を開始した。

その後、千葉大学、滋賀医科大学、京都府立医科大学、名古屋大学においても、ディオバンを用いた大規模臨床研究が実施される(別添概要参照)。

平成 24 年 (2012 年)

京都大学医師より、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学及び千葉大学が中心となって実施された研究論文について、血圧値に係る疑義が指摘された。

12 月以降 日本循環器学会誌、欧州心臓病学会誌等が相次いで京都府立医科大学の関係論文を撤回した。

平成 25 年 (2013 年)

5 月 27 日 : 今回の研究に、ノバルティス社の当時社員が大阪市立大学非常勤講師の肩書きで関わっていたとの指摘があったことから、厚生労働省より、ノバルティス社から事情を聴取した上で、事実関係の調査及び再発防止等について、口頭で指導した(以降、関連大学に対しても調査等の実施につき指導)。

7 月 11 日 : 京都府立医科大学が内部調査の結果を公表した。

7 月 29 日 : ノバルティス社が内部調査の結果を公表した。

7 月 30 日 : 東京慈恵会医科大学が内部調査の結果を公表した。

9 月 7 日 : Lancet が東京慈恵会医科大学による JIKEI Heart Study 論文を撤回した。

10 月 31 日 : 滋賀医科大学が内部調査の結果を公表した。

12 月 13 日 : 名古屋大学が内部調査の結果を公表した。

12 月 17 日 : 千葉大学が内部調査の結果を公表した。

平成 26 年 (2014 年)

1 月 9 日 : 厚生労働省は本件事案についてノバルティス社等を薬事法違反の疑いから東京地方検察庁に告発状を提出した旨を公表した。

1 月 17 日 : Diabetes Care が滋賀医科大学による SMART 論文を撤回した。

2. 関係者による主な調査結果

- (1) 京都府立医科大学
カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値や狭心症等の合併症の発生数等のデータの操作が認められた。
- (2) 東京慈恵会医科大学
カルテ情報と論文作成に用いられた解析データ等を比較したところ、血圧値等のデータの操作が認められた。
- (3) ノバルティス社
第三者による関係者への聞き取り調査等を実施したが、元社員による意図的なデータ操作や改竄(かいざん)を行ったことを示す証拠は発見できなかった。
- (4) 滋賀医科大学
調査範囲内では、論文に用いたデータが実測値と異なる例が約1割(67/661)あった。研究グループからは「誤入力であった」との説明があったものの、不一致症例の数値が両群各々に偏っている点に不自然さがあり、恣意性が否定できない。
- (5) 名古屋大学
研究計画の変更手続きを行わないままエンドポイントの一部が変更されていたものの、一貫して計画書の定義に従って、データの収集、エンドポイントの判定、解析データの作成、解析と論文の結果取得が行われていた。解析用データとWEB入力データ又はカルテとの相違点は、全1150症例中で数例見つかったが、いずれもその理由が明確化され、これまでの調査結果では恣意的なデータの操作はなかった。
- (6) 千葉大学
組み入れ被験者1021例のうち、大学付属病院のカルテデータ109例と論文データを照合したところ、副次評価項目の5~8%に相違が見られた。現状、論文データに関し意図的にデータ操作が行われたことを示す内容は見いだせなかった。また、事務局に保管していた紙媒体の資料は平成23年(2011年)4月頃に全て廃棄されていた。

(別紙3)

関連5 大学における臨床研究の概要

1. JIKEI Heart Study

研究の中心となった施設：東京慈恵会医科大学

期間：平成14年(2002年)1月～平成16年(2014年)12月

対象症例数：3081例

追跡期間(中央値)：3.1年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験(PROBE法)

患者はランダム割り付けされるが、投与される薬は、医師・患者とも知っている状態で実施される試験

概要：冠動脈疾患又は心不全を併発している高血圧の治療中の患者を対象に、ディオバンを投与する群とディオバンを含むARB以外の降圧薬を投与する群で、追跡期間の間に脳卒中や狭心症等の心血管イベント等がどのくらい発生するかを比較する研究。

研究結果：脳卒中や狭心症等の発症が、ディオバンを投与する群では、ARB以外の降圧薬を投与する群より少なかった。

2. VART Study

研究の中心となった施設：千葉大学

期間：平成14年(2002年)7月～平成21年(2009年)3月

対象症例数：1021例

追跡期間(平均値)：3.4年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験(PROBE法)

概要：高血圧の患者に対し、ディオバンを投与する群とアムロジピン(Ca拮抗薬)を投与する群で、ディオバン群がアムロジピン群に試験期間中に心血管イベントに差があるかを検証する研究。

研究結果：主要評価項目である心血管イベント(脳卒中、心筋梗塞、狭心症、死亡等の複合エンドポイント)の発症については、両群に有意差は認められなかった。また、これらの心血管イベント個別の事象についても有意差を認めなかったが、副次評価項目である高血圧症による心臓肥大等の指標である左室心筋重量係数や、腎臓の機能の指標である尿中アルブミン/クレアチニン比が、ディオバンを投与する群で低下した。

3. SMART Study

研究の中心となった施設：滋賀医科大学

期間：平成 15 年(2003 年)12 月～平成 18 年(2006 年)3 月

対象症例数：150 例

追跡期間：24 週間

研究法：前向き多施設無作為化非盲検試験

概要：腎機能が低下している高血圧の患者に対し、ディオバンを投与する群とアムロジピン (Ca 拮抗薬) を投与する群で、追跡期間の間に腎機能の変化を比較する研究。

研究結果：ディオバンを投与する群では、アムロジピン (Ca 拮抗薬) を投与する群よりも、腎臓の機能の指標である尿中アルブミン/クレアチニン比が低下した。

4. KYOTO Heart Study

研究の中心となった施設：京都府立医科大学

期間：平成 16 年(2004 年)1 月～平成 19 年(2007 年)6 月

対象症例数：3,031 例

追跡期間 (中央値)：3.27 年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験 (PROBE 法)

概要：血圧コントロール不良の高血圧の患者に対し、ディオバンを投与する群とディオバンを含む ARB 以外の降圧薬を投与する群で、追跡期間の間に心血管イベントがどのくらい発生するかを比較する研究。

研究結果：脳卒中や狭心症等の発症が、ディオバンを投与する群では、ARB 以外の降圧薬を投与する群より少なかった。

5. NAGOYA Heart Study

研究の中心となった施設：名古屋大学

期間：平成 16 年(2004 年)10 月～平成 22 年(2010 年)7 月

対象症例数：1,150 例

追跡期間 (中央値)：3.2 年

研究法：前向きランダム化オープンエンドポイント盲検化試験 (PROBE 法)

概要：高血圧と耐糖能異常を合併する日本人患者に対し、ディオバンを投与する群とアムロジピン (Ca 拮抗薬) を投与する群で、追跡期間に腎機能の変化や、心血管イベントがどのくらい発生するかを比較する研究。

研究結果：血圧、糖尿病コントロール、主要心血管疾患の発症抑制などに関して 2 つの薬剤に差はないが、心不全による入院が、ディオバンを投与する群では、アムロジピン (Ca 拮抗薬) を投与する群より少なかった。

(別紙4)

ヒアリングチーム 名簿 (五十音順)

●主査

委員名	京都府立医科大学 担当チーム	東京慈恵会医科大学 担当チーム	ノバルティス社 担当チーム
イガキ オサム 稲垣 治	○	○	
クサノ イノ 桑島 巖	○	○	○
ソネ サブロー 曾根 三郎	●		
タケウチ マサヒロ 竹内 正弘		●	
タシマ ユウコ 田島 優子			●
タシロ シモン 田代 志門	○		
ハナイ ジュウゴ 花井 十伍	○		○
フジワラ ヤスヒロ 藤原 康弘	○	○	
ミヤタ ミツル 宮田 満	○		○
モリシタ ケイコ 森下 典子	○	○	
モリシマ アキオ 森島 昭夫	可能な限り、各チームに参画		
ヤマモト マサユキ 山本 正幸		○	○

(別紙5)

東京慈恵会医科大学における本事案研究責任者に対するヒアリング概要

実施日：平成25年(2013年)9月18日(水)

担当チーム：東京慈恵会医科大学担当チーム

ヒアリング対応者：

- 本事案研究責任者(A氏)及びその弁護士
- 桑島委員、竹内委員(主査)、田島委員、藤原委員、森下委員
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. 研究実施のきっかけ等

○ 研究実施のきっかけ

当時、大学講座の再編があり、私(A氏)が新たに循環器内科をとりまとめる講座主任教授に着任した。講座関係者が一つにまとまる企画があればと考え、大規模臨床研究の実施を私が中心になって発案した。当該研究は、私からノバルティス社に提案したものであり、研究骨子も私が中心になって作成した。

○ ディオバンを選んだ理由

他のARBをもつ製薬企業にも打診したが、大規模臨床試験実施に関してはノバルティス社から承諾が得られたため。

2. 研究実施体制

○ 当時の実施体制

私の講座関連の循環器専門医は総計100名以上擁していた。この中でPROBE法の経験者がなく、論文共著者の一人に教わって実施した。学内に疫学専門家はいたが、研究を学内で完結させることは独立性担保のため問題と考え、統計専門家については学外の人を探していたところ、ノバルティス社の営業関係者であるプロダクトマネージャーから紹介を受けた。

○ ノバルティス社元社員参加の経緯

ノバルティス社のプロダクトマネージャーからは当初、某総合大学の統計専門家2人を紹介され、私が直接面接したが、実績・経験が不十分と考え断った。次に紹介された者が大阪市大非常勤講師の肩書きを持つX氏であった。X氏はすでにいくつかの医学関係論文に統計解析者として関わっていたことから能力があると判断した。紹介を受けたとき、X氏は大阪市大の名刺を使い、ノバルティス社の社員であることは知らされなかった。そのため、大阪市大の者と認識していた

が、1年くらい後、X氏からのメールの肩書きがノバルティス社だったので、X氏はノバルティス社の社員なのだと認識した（以下、X氏を「元社員」という）。大阪市大との間で研究への従事に関する依頼状等のやりとりはしていない。旅費等について大学側では支払っていない。

○ 利益相反

途中からノバルティス社の社員だとわかったが、あくまで独立解析機関として行うということであったため、利益相反の面で問題だと考えなかった。

○ 研究資金

奨学寄附金について、私からノバルティス社に寄付を依頼したことはない。研究を始めるにあたり、研究のための経費については、寄附金がなくても講座の資金で賄えるのではないかと考えていた。ノバルティス社からの寄附金の話は、私を訪ねてきたノバルティス社のプロダクトマネージャーとその上司の間で話題になったかもしれない。ノバルティス社からの寄附金額は多く、他社にそこまでのものはなかった。研究者が集まる運営委員会などは学内で行っており、費用は大学側で出していると思う。

3. 研究内容

○ プロトコール作成

倫理審査委員会前の状況においては、元社員に正式な依頼は行っていなかったが、プロトコール作成にあたり元社員に参加してもらった。最新更新版のプロトコールはもう残っていないと思う。

○ PROBE 法を選んだ理由

東京慈恵会医科大学においては、20数年前から当時の学長指示により、偽薬を飲まされる患者の不利益になることからダブルブラインド法はやってはならないこととなっていた。そのため、別の大学で実施されていた PROBE 法であれば対応できると考え、運営委員会で採用を決めた。

○ 倫理審査委員会

倫理審査委員会では、患者からの同意を口頭で得る方法について指摘があり、文書で同意を取得することに変更し了承を得た。その他大きな指摘はなかったと思う。また、プロトコール改訂時には改めて倫理審査委員会にかける必要は当時なかったのではない。

○ 統計解析の実施

学内の研究者に大規模臨床研究の統計解析経験者がおらず、学内では統計解析

を行っていない。学内の研究者が元社員から統計方法に関して指導を受けたことはない。統計解析の結果は、元社員から私に送られてきた。元社員が実際に解析の作業を行った場所はわからない。少なくとも東京慈恵会医科大学以外のどこかである。

○ データ管理等の外部委託先

私はデータ管理等の外部委託先の責任者とは会っていないし面識もない。最近聞いた話であるが、その責任者は元社員と同じ会社にいたようである。データ管理等の外部委託先への経費は大学で支払っており、総計でも何百万円規模。数千万円規模ではない。

○ 論文の作成と投稿

論文の作成は学内で行い、その後学内編集委員会で精査した後、論文共著者を經由して Lancet に投稿した。

4. その他

○ 学会発表について

発表原稿は私で作成したが、スライドは作りなれているノバルティス社関係者に作成・提供してもらったことがある。

○ 学術誌からのデータの疑義について

平成 23 年（2011 年）に、Lancet に匿名投書があり、京大医師と同様の指摘をされた。Lancet からの照会に対しては、論文共著者が回答し、Lancet から了解したとの返事がきた。

以上

京都府立医科大学における本事案研究責任者に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年(2013 年) 9 月 20 日 (金)

担当チーム：京都府立医科大学担当チーム

ヒアリング対応者：

- 本事案研究責任者 (A 氏) 及びその弁護士 3 名
- 桑島委員、曾根委員 (主査)、竹内委員、田島委員、田代委員、花井委員、藤原委員、宮田委員、森下委員、山本委員
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. 研究実施のきっかけ等

- 研究実施のきっかけ

着任当時、一つの目標に向かって関連病院の関係者が一つにまとまる企画がほしいことと、基礎研究をするための資金が必要と考え、大規模臨床研究の実施を自分が発案。当該研究は、自分からノバルティス社のプロダクトマネージャーに提案したところ、同日に了承の返事があった。

- ディオバンを選んだ理由

ARB の中で唯一、海外で心不全の効能・効果を取得していたのがディオバンだったので選んだ。

2. 研究実施体制

- 当時の実施体制

責任者は私であり、事務局は医局員 (講師) と 2 人の秘書。関連病院もそれぞれ同一プロトコールで各病院の倫理審査委員会を通して実施した。私も医局員も大規模臨床研究は経験したことがなかった。

連絡体制は研究会の場などを利用してやっており、この場合の会場代や設営等に係る労務提供はノバルティス社から受けたと記憶している。

実務については、医局員に任せており、平成 21 年 (2009 年) までは進捗状況についてはほとんど報告を受けていない状況であった。

- 元社員との関係

私や医局員も含め、統計に詳しい者は学内にいなかった。統計解析を担当したノバルティス社の元社員 (以下「元社員」という。) は、ノバルティス社の営業関係者であるプロダクトマネージャーからの紹介である。元社員については、東京慈恵会医科大学の臨床試験 (JHS) など多数の臨床試験に関わっており、統計の専門家であると当該プロダクトマネージャーから聞いており、よい人を

紹介してもらったと思った。当初は大阪市立大学の非常勤講師と認識していた。名刺を数種類持っていたと記憶する。元社員の経費は会社が負担していた。

京都府立医科大学の利益相反規程が策定されたのは平成 21 年（2009 年）8 月であり、利益相反の問題認識が希薄だった。また、元社員は個人のメールアドレスを用い、統計解析においてはノバルティス社と距離を置き情報管理を徹底することを強調していたので、独立した立場で解析をして頂いているものと元社員のことを信用しきっていた。

○ 研究資金

この試験実施に当たり、他の人の意見も聞いて、必要経費として年間 3000 万円あれば、研究室の基礎研究も含めた研究費をまかなうことができると考えた。研究の期間は 5 年間程度必要だと認識していた。その旨ノバルティス社側にはっきり伝えている。言ったのは最初の年だけと思う。年を追う毎に金額が増えているが、症例登録スピードが早かったり、サブ論文を出し続けていたからではないかと思う。

関連病院に直接奨学寄附金は配分していない。試験開始に先立ち、希望する医師にデータ登録のためのコンピューターを配付したことはある。

3. 研究内容

○ プロトコール作成

元社員のアドバイスだと思うが、当初症例数は 2000 名だったところ、その後統計学的に必要だという理由で 3000 名に変わったようだ。東京慈恵会医科大学のプロトコールを参考にしたと思う。プロトコール作成に当たっては元社員に相当部分を相談して作成した。

○ 倫理審査委員会

倫理審査委員会では、患者への説明文書や同意書について修辞上の指摘があったくらいだと思う。

○ 統計解析の実施

統計解析の協力をお願い出来る者は学内におらず、プロトコール作成段階から元社員に教えてもらった。当時、私も医局員も統計解析ソフトを持っておらず、統計の知識もなかったので、統計解析は行っていない。

○ データ管理等の外部委託先

委託先への経費はこちらで支払っており、年間何百万円規模と記憶している。毎月医局員と元社員のところにデータが送られてきたようだ。委託先は元社員からの紹介である。

主任研究者だからデータには触れてはならないと言われていたので、私は医局員からも一切報告は受けていない。

○ 論文作成データ

主要論文やサブ論文含め、全ての図表に関しては、元社員から提供を受けて論文の作成を行った。事務局の医局員は最近まで最終論文の解析データセットを持っていなかった。当該医局員から元社員に出してくれと言ってもなかなか出してもらえなかったと聞いている。

平成 21 年（2009 年）に論文を投稿する段になって、医局員から初めてデータの概要を聞いた。当時は KHS のよい結果は JHS の結果と類似していたため正しいと信じていたし、大学の調査結果が出るまでデータ操作はないと思っていた。

以上

両大学の外部データセンター責任者※に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年(2013 年) 9 月 20 日 (金)

担当チーム：京都府立医科大学担当チーム、東京慈恵会医科大学担当チーム

ヒアリング対応者：

- 外部データセンター関係者 (A 氏)
- 桑島委員、曾根委員 (主査)、竹内委員 (主査)、田島委員、田代委員、花井委員、宮田委員、森下委員
- 厚生労働省関係者

※ 京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学が、今般の臨床研究事案に関し、症例の割り付けやデータ集計等を委託した外部の A 氏

1. 業務と組織について

- センター立ち上げの経緯と事業内容

自分 (A 氏) は、工学系大学を卒業後、製薬企業で医薬情報担当者 (MR) やコンピューター業務を担当した。退職後に外部受託事業を始めた。業務内容としては、空調関係のシミュレーションプログラム開発、ネットワークシステムの構築、サポート、システム設計、ソフトウェア開発など。会社組織ではなく営業も含め 1 人で行っている。

2. ノバルティス社の元社員との関係

各大学で統計解析に携わったとされるノバルティス社の元社員 (以下「元社員」という。) は、自分が製薬企業の神戸営業所勤務時の直属の上司だった。当該元社員に統計解析の仕方について最初に指導したのは自分である。当時 MR として同じ営業所にいたが、自分の経験から医師に対する統計解析のアドバイスが有用であったので元社員に統計解析のノウハウを教えた。元社員の統計学の知識としては、大学で講義はできるくらいだが、英語論文が書けるレベルとは思わない。

元社員による各病院へのサポートは、臨床研究のサポートというノバルティス社の仕事として行っていたと自分は認識していた。元社員の上司も知っているはず。あの金額の奨学寄附金の支出は元社員では決定できないと思う。

元社員が大阪市立大学の非常勤講師をしているという話は論文が出る前に聞いた。プロトコールに元社員の名前を出すのはまずいのではないかと指摘した。また、サブ解析の結果を取り上げて広告に使うのはまずいのではないかと指摘したことがあった。心血管イベント全体を臨床研究で評価するプロトコールとなっており、脳梗塞だけ効果があったということは言えないためだ。元社員はノバルティス社の担当に言っておくと聞いていたが、どうなったかはわからな

い。

3. 業務受託

○ データセンター業務受託の経緯

元社員から、東京慈恵会医科大学で行われる今回の臨床研究事案について、データセンター業務を外部委託するにあたり、他の見積もりが高すぎたことから、委託費の妥当性について相談を受けた。自分の見積もりを示したところ採択された。自分の見積もり額は数百万円オーダーである。

東京慈恵会医科大学以外の大学については、元社員に見積もり内容を連絡する事なく、自分で見積もりを行い採択された。

○ 受託業務内容

業務受託したのは、京都府立医科大学、東京慈恵会医科大学、名古屋大学の3大学。大学からの依頼は元社員を経由して受けた。

いずれの大学からの受託についても、割付、Webによるデータ入力システムの構築で、入力された集計データの出力と事務局へのデータ送付の管理であった。サーバは全てレンタルだった。データクリーニングのようなデータマネージメントは行っていない。データには全く触っていない。

自分のところで受けた臨床研究に関する業務はディオバンに関するもの以外ほとんどない。

○ 東京慈恵会医科大学との契約

個人事業主なので、個人名での契約はどうかということもあり、研究責任者と相談して、当時私が顧問をしていた会社名義にて受託契約した。

4. データ管理等の進め方

○ プロトコールの内容

プロトコール内容は研究者が決めるものだし、データセンターの立場なので、自分は関与していない。

○ 業務内容

割付のプログラムは、EXCELとVBAでできる範囲で作成し、シミュレーションを行い確認した。

Webで入力されたデータについて、EXCEL形式にしたものを、当該大学の事務局に毎月送信していた。京都府立医科大学に関しては、大学事務局からの指示に基づき、元社員にデータを送ったことはある。元社員の会社アドレス宛ではなく、個人アドレス宛に送った。

5. 本事業関係者との関係

- 各大学の研究責任者とは契約の時に1回しか会っていない。割付の話など具体的な話はしていない。
- 外部受託した3大学について、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学については、この研究体制できちんと大規模臨床研究ができるのか心配した。統計的な説明が必要となると、自分とか、元社員に聞いてくれといった状況があった。名古屋大学については学内のデータ管理をはじめとする臨床研究実施体制がしっかりしていた印象があった。
- 京都府立医科大学については、2回目のデータ固定直前に、過去の症例も含めてデータ修正のWeb入力が急に増えた印象があった。

6. その他

- そもそも、血圧の薬の違いで心血管イベントに差が生じると考え、研究しようとする事自体、おかしい話だと思った。
- 元社員の弁護士については、当初ノバルティス社の弁護士であったが、元社員からの相談を受け、自分の知り合いの弁護士を紹介して切り替えた。
- 当時のデータは自分のところにはもう残っていない。当時、データにアクセスできる人は100人以上登録されていた。

以上

当時統計解析に関与したとされるノバルティス社
元社員に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年(2013 年)9 月 24 日(火)

担当チーム：ノバルティス社担当チーム

ヒアリング対応者：

- 元社員 (A 氏) 及びその弁護士 1 名
- 桑島委員、曾根委員、田島委員 (主査)、花井委員、宮田委員、森嶋委員長、山本委員
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. 各臨床試験に関与した経緯

○ A 氏の経歴

工学部応用化学を修了し、製薬会社へ入社。当初は医薬品の営業を担当した。当該製薬会社は合併後にノバルティス社となり、今般の臨床研究実施時期には学術企画部門に所属。当時この部署は営業の管轄下にあった。その後、部署の再編等を経て平成 19 年(2007 年)からはサイエンティフィックアフェアーズ本部所属となり、平成 23 年(2011 年)6 月に定年退職した。営業から臨床開発部門に転属した時期には、治験では、主に第Ⅱ～Ⅲ相試験に関わった経験がある。大規模臨床試験の実施経験は無く、統計解析については、医師からの論文査読回答での統計解析に関する相談を数多く受けた。自分の統計に関する知識は、この依頼に繰り返し答えることで蓄積したものであり、正式に誰かに統計学の教えてもらったことはない。当時、医師を対象に年に 40 回くらい統計に関する講演をしていた。

○ 2 大学の臨床研究に関わることとなったきっかけ

東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学ともに、ノバルティス社のプロダクトマネージャー (B 氏) に同行を求められ、研究者を支援してほしいと依頼された。教授と面会し、その際、教授が行う予定の大規模臨床研究の全般的なことについて相談に乗ったことがきっかけである。なお、東京慈恵会医科大学では研究責任者にノバルティス社の名刺を渡している。京都府立医科大学に関しては、統計の勉強会を何度も開催しており、研究者とは既にノバルティス社の社員ということで知り合いだったため、名刺を改めて渡してはいない。

2. 臨床研究への関与の実態

○ 東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学における研究の支援

研究の基本コンセプトは各大学の教授が決定済みであり、私に変更する余地

はなかった。

東京慈恵会医科大学については、研究の進め方や作成すべき手順書、委員会運営規定、解析計画書等の標準的規則もなく GCP に則していないものであったため、GCP に則した運営方法についてアドバイスをしたが、現実には、しっかりした研究というよりは、基本的には自主研究でもあり、十分な仕組みではないと思った。依頼があれば資料の作成も行った。また、研究のデータ管理業務を外注するにあたり予算に見合う業者が見つけれないことについて、大学が営業関係者に相談し、結果的に私を介して元同僚が個人でやっていたデータセンターを東京慈恵会医科大学へ紹介した。

京都府立医科大学については、やはり計画性に不安を覚えたが、先に実施されていた東京慈恵会医科大学に倣いたいとの要望を受けて、同じ外部データセンター関係者を私から紹介した。

○ 東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学におけるデータ管理

有害事象も含む全データは、各大学の事務局や各大学で雇用するデータマネージャーが管理していた。私は研究の終了時に各大学の事務局で作成された保管用データ2部（正本及び副本）のうち、副本として納められた CD-R を預かり受けて保持していたが、各大学の全データに直接アクセスする権限はなかった。なお、CD-R 副本は後に返却している。

○ 東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学のイベント委員会等の支援

研究期間中に実施されたイベント委員会等の関係委員会について、資料作成や会議資料の読み上げ等の協力を行った。

イベント委員会での判定結果等の書類については、問い合わせに必要なため、すべて大学担当者が保管しており、私は管理していない。

○ 東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学における最終解析データの作成

前述の副本として納められた CD-R を用い、研究者からの依頼に応じて論文作成用に解析を行った。このデータは、標準的手順でいう「解析データセット」ではないが、各大学において加工・作成されたものの最終データの必要部分であると認識している。解析は解析ソフトの入っているパソコンで行う必要があり、また、急な依頼に応じなければならないこともあったため、私の個人所有のノートパソコンで行った。必要経費等の経理処理については会社のパソコンを使った。個人所有のパソコンは頻回に新しいもの買い換えており、メールなどの記録は残っていない。東京慈恵会医科大学において、大阪市立大学を独立解析機関とする中間解析の報告書を作成したことがあった。正式な独立解析機関が存在しないため、中間解析に関する標準的な手順はプロトコールにも規定されておらず、曖昧であったが、大学からの形式的な作成要望があり、内容は事実ではないもののこれに従ったものである。こうした支援は、すべて一人

で対応しており、会社関係者には携わらせていない。

また、東京慈恵会医科大学では、私が終了時点で作成し研究者に示した Kaplan-Meier 曲線とは計算方法の違うものが論文になっていたことなどから、私以外に研究者を含めた解析施行者が存在する。

いずれにせよ、研究者から依頼されたから、その作業だけを行っており、データに関して私が取り扱って改ざんしたということは一切ない。また、データは外部データセンター関係者から直接もらっていない。研究者の依頼なくデータをもらって解析しても、論文作成にどのような解析を行ってほしいかの研究者ニーズがわからないので、意味がないと考えている。

○ 臨床研究支援とノバルティス社との関係

会社から業務の出張許可も得ているし、臨床研究の支援に係る費用も会社がだしている。大学の支援状況は定期的なミーティングで上司にも報告しており、各大学における臨床研究の支援は会社からの指示と認識しており、会社業務として行っていた。会社からは、臨床研究のサポートという漠然としたもの以外、具体的な指示はなかった。会社への報告書も提出していたが、細かいことまでは記載していない。本来、自分の本務は臨床研究者向けの統計の講演や MR の教育などの学術業務であり、大学への支援が占める割合はどちらかという自分の業務の一部。

3. 論文作成への関与の有無

○ 各大学の論文作成

東京慈恵会医科大学については、研究終了時に教授から研究チームメンバーに対して、分担して論文作成を指示していたようだ。私は、研究者からの依頼を受け、Kaplan-Meier 曲線や COX ハザードを作れないかと依頼され、それについては作成したが、論文にはそれと異なる Kaplan-Meier 曲線が使用されており、その後の論文作成作業内容については承知していない。

論文作成段階になって独立した解析機関が必要だがどうすればよいかと相談されたが、最初から受託契約しておくべきものであり、その時点で対応することが難しいことを伝えた。

しかし、論文では、独立した解析機関として大阪市立大学と私の名前が無断で記載されており、事後になって知らされたため、苦情を申し入れたが、対応してもらえなかった。(このことについては、大阪市立大学からも私へ苦情が申し入れられ、その旨も東京慈恵会医科大学に申し入れた。)

京都府立医科大学については、論文投稿時期が決まっていたことから、論文作成に係る作業期間を考慮しバックグラウンド作成が必要な時期をアドバイスした。京都府立医科大学の統計解析について、プロトコール上統計解析を行うこととされていた C 先生は体調を崩されていたため現実的には実作業はほとんど何もしていない。デザイン論文の投稿後に研究室から誤って名前を掲載した

旨の連絡があり、削除を申し入れたようだが間に合わず、掲載されたままとなった。

何かあればサポートする立場なので、研究者が具体的に困っていて依頼を受けたら、なりゆきでデータの解析をやってあげるしかなかった。

4. その他本件に関連する事項

○ 各大学への奨学寄附金支給について

支払われていることは認識していたが、詳細を承知しておらず、私から会社へ大学への支給を要請することもなかった。

○ 大学の非常勤講師について

平成 14 年（2002 年）1 月頃、大阪市立大学関係者の要請を受けて、平成 14 年（2002 年）4 月に大阪市立大学の都市医学大産業医学講座の非常勤講師に委嘱を受けた。カリキュラムなどの提示はなく、大学院生に 1 回講演したくらいである。1 年ごとに更新する仕組みなので、年 1 回程度、教授等関係者に必ず挨拶をしている。その後、武庫川女子大学、藤田保健衛生大学、同志社女子大学の非常勤講師あるいは客員講師にも就任した。

○ 会社への説明について

会社は当初、本件に係る関与を否定しているかのごとく発表していたが、今回の問題が指摘された当初から、ノバルティス社の調査に対し、自分は各大学の研究に前述のような支援を行ってきたことは説明してきた。

○ 他の大学への関与のきっかけ

東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学への関与については、ノバルティス社のプロダクトマネージャー（B 氏）の依頼に基づくものであるが、千葉大学も同様である。滋賀医科大学については、自らの学術調査を目的として訪問した際、担当教授から相談を持ちかけられた。自分は 2～3 回程度研究者と接触したが、研究に携わったことはなく、同僚が対応していた。名古屋大学については、B 氏とは別のノバルティス社営業関係者より依頼が上司にあって対応した。

以上

当時マーケティング部門を統括していたノバルティス社元社員
に対するヒアリング概要

実施日：平成 25 年(2013 年)9 月 25 日(水)

担当チーム：ノバルティス社担当チーム

ヒアリング対応者：

- 標記の元社員(A氏)及びその弁護士1名
- 桑島委員、田島委員(主査)、花井委員、宮田委員、森嶋委員長
- 厚生労働省及び文部科学省関係者

1. ディオバン販売計画と各臨床試験の関係

○ A氏の経歴

自分(A氏)は工学部を卒業し、製薬会社へ入社。当初は医薬品の営業を担当した。その後マーケティング部門、スイス本社勤務を経て、帰国後に医薬品経営企画部門に所属した。その後、当該製薬会社は合併しノバルティス社となった。経営企画部門等を経て、平成12年(2000年)10月よりディオバンのマーケティングチーム(4名)を含むマーケティング部門の統括責任者となった。その後、医薬事業本部、社長補佐などを経て、平成24年(2012年)4月に退社した。

○ ノバルティス社の「100B計画」について

「100B計画」とは日本におけるディオバン販売に関するスローガンで、ある。ディオバンの剤形追加、営業の人員増などを通じ、年間1000億円の売り上げを目指す計画。自分の組織が中心になって企画し、平成15年(2003年)初めにスイス本社に提案・承認され、平成17年(2005年)に達成された。それは東京慈恵会医科大学の論文が発表される前である。

東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学の試験については「100B計画」が立案される前に開始していた。

2. 各大学に対する研究支援と奨学寄附金

○ 東京慈恵会医科大学に対する支援

東京慈恵会医科大学に対する支援については、その研究責任者からの提案を起点に開始したと認識している。その話は自分の部下のプロダクトマネージャーから聞き、許される範囲で支援する方向で社内合意された。具体的には、研究者への情報提供、相談応需と考え、統計解析に関与した元社員が所属する学術部の通常業務として支援を要請した。当該元社員がどのような関与をしていたかについては、日報等を求めていたわけではなく詳細は承知していないが、

プロトコールとか中間解析に助言していた程度の認識。元社員には会社業務として出張費等を支出した。

元社員が大阪市立医大の非常勤講師の肩書きがあったことは、2007年3月、東京慈恵会医科大学の論文発表時に知った。論文に社員の名前が載っていたので大変驚いた。大丈夫なのか誰かに聞いたが、大丈夫との説明を受けた。誰に聞いたのかは覚えていない。社内規定で兼業申請の手続きが必要であったか知らないが、そのような手続きはされていないと思う。

東京慈恵会医科大学に対する奨学寄附金については、自分の部下のディオバンマーケティングチームの企画立案である。この金額は会社としても多額の部類と認識。自分の決裁だけでなく、医薬事業本部長又は社長まで決裁をしている。グローバルの承認は不要と認識していた。決裁は毎年行っているはず。奨学寄附金の予算は、販売管理費もしくは一般管理費で行っていたと思う。大学での研究に使われるだろうとの期待はあった。使い道は大学任せで、研究の進捗は順調であることは承知していたが、詳細までは把握していない。

○ 京都府立医科大学に対する支援

京都府立医科大学についても、研究責任者の要請に基づき支援している。話は東京慈恵会医科大学と同じプロダクトマネージャーから聞いた。支援については、東京慈恵会医科大学と同様、學術部の業務として行われた。当該元社員は一時自分の部下だったこともある。統計の知識が豊富と認識しており、統計に限らず広い意味で臨床研究を支援してほしいと思った。当該元社員が大規模臨床研究に携わった経験があるか不明である。治験の経験があると承知している。他方、本件は医師主導の研究であり、当該元社員が統計解析を自ら行うことは想定外である。当然、大学に実施体制があって、大学が行うものと認識していた。また、部下からも体制が厳しいといった報告も受けていなかった。京都府立医科大学への奨学寄附金は額も多く期間も長い。手続きは東京慈恵会医科大学と同じである。決裁は自分もして更に上に回しているが、なぜこの額が妥当になったのかは詳細よくわからない。

○ 両大学が依頼したデータ管理等の外部委託先のことを自分は知らない。両大学が委託した経緯も知らない。

3. 広告・宣伝に際しての論文の利用について

東京慈恵会医科大学及び京都府立医科大学の論文の内容を知った際は、ディオバンの降圧効果が示されたこと、及び心血管イベントが有意に抑えたことを素直に受けとめ、結果について全く疑いを持たなかった。具体的な広告・宣伝の方法としては、オピニオンリーダーによる講演会、パンフレットに論文デー

タ掲載などである。広告・宣伝に際しては、プロモーションコードに触れないか確認をしたし、広告に関する社内委員会でも確認を得た。元社員が研究論文に載っていたことについては、適切な対応がなされているものと理解していた。

なお、本論文（東京慈恵会医科大学）が発表された時点では、マーケティング本部や医薬事業本部から独立したサイエンティフィックアフェアーズ本部が発足しており、学術部はこの本部に所属し、退社するまで、その状況は変わっていない。

以上

(別紙6)

医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る 自主点検の結果概要

平成 25 年(2013 年)12 月 24 日

昨今、「臨床研究に関する倫理指針」に反する臨床研究事案や論文データの改ざん・ねつ造が疑われる事案が報告されていることなどを踏まえ、厚生労働省では、文部科学省とともに、臨床研究を実施する主な 117 機関を対象として、平成 25 年(2013 年)8 月 23 日付で「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願いについて」(25 文科振第 453 号、医政発 0823 第 2 号 文部科学省、厚生労働省 局長通知)を発出した。

平成 25 年(2013 年)9 月 30 日に、自主点検を依頼した対象機関からの平成 25 年(2013 年)9 月 27 日時点での報告状況の概要を取り急ぎ取りまとめて公表したところであるが、今般、各機関からの報告を最終的に取りまとめたので報告する。

1. 自主点検の対象機関 (117 機関)

附属病院を置く国公立大学、特定機能病院、独立行政法人 放射線医学総合研究所、国立高度専門医療研究センター、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院

2. 自主点検の対象となる臨床研究

「臨床研究倫理指針」の対象となる臨床研究であって、平成 21 年(2009 年)4 月以降に開始した侵襲性のある介入研究(以下「対象臨床研究」という。)

3. 自主点検の内容

- (1) 学会等の研究者コミュニティや機関の内部組織による指摘、内部告発・公益通報等により、対象臨床研究に関するデータのねつ造・改ざん等のデータの信頼性に関する疑念が生じた研究がないか。
- (2) 倫理審査委員会の設置の有無や対象臨床研究が倫理審査委員会の審査を受けているかなど、「臨床研究倫理指針」が遵守されているか。

(3) 研究が実施された機関等が定めた利益相反ポリシーに照らし、利益相反に関する管理が適切に実施されているか。

4. 自主点検結果

(1) 回答機関：117 機関

(2) 平成 21 年(2009 年) 4 月以降に開始した侵襲性のある介入研究：24,411 件

(3) (2) のうち、不適切な事案があった臨床研究：137 件

【内容】

①データの信頼性が損なわれた臨床研究：1 件【東邦大学】

②「臨床研究に関する倫理指針」を遵守されていなかった研究：124 件

(具体的内容)

・症例登録前に、臨床研究計画の内容を公開するデータベースへの登録が行われていなかった。(39 件)【広島大学病院:6 件、大阪医科大学附属病院:21 件、国立国際医療研究センター:12 件】

・研究計画の変更申請が、臨床研究の審査を行う倫理審査委員会以外の委員会に申請し、承認されていた。(1 件)【山口大学医学部附属病院】

・研究機関の長への、年 1 回の進捗状況の報告や終了時の報告を失念していた。(80 件)【国立がん研究センター:50 件、国立長寿医療研究センター:30 件】

・実施計画書の変更申請が適切な時期に審議されていなかった。(1 件)【高知大学医学部附属病院】

・倫理審査委員会で承認を得る前に研究を開始し、また被験者に説明と同意を行わずに介入研究を行っていた。(1 件)【宮崎大学医学部附属病院】

・口頭同意のみで研究に係る検査を実施した。(1 件)【国立循環器病研究センター】

・研究計画が適切な手順で倫理審査委員会で審査されていなかった。(1 件)【兵庫医科大学病院】

③利益相反の管理状況に不備があった研究：12 件

・実施機関の利益相反マネジメント委員会への申告を失念した。

【山口大学医学部附属病院:1 件、東京慈恵会医科大学附属病院:10 件、兵庫医科大学病院:1 件】

