

臨床研究 CASE-J 試験に関する 利益相反調査報告書

平成27年2月19日

京都大学医学研究利益相反マネジメント委員会

臨床研究 CASE-J 試験に係る特別委員会

目次

【調査の結論】	4
1. 調査の端緒.....	4
2. 調査の経緯.....	5
3. 調査結果の概要	7
4. 当委員会が認定した事実関係	13
5. 当委員会の判断	85
6. 大学における今後の対応策.....	109
6.1 はじめに.....	109
6.2 これまでの取組み	109
6.3 今後の取組み.....	110

略語表

略語	正式名称
CASE-J (試験)	Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan
CASE-J E x (試験)	Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study
COI	Conflict of Interest : 利益相反
CRC	Clinical Research Coordinator : 臨床研究コーディネーター
CRF	Case Report Form : 症例報告書
CRO	Contract Research Organization : 医薬品開発業務受託機関
DMS	データマネジメントシステム
EBM	Evidence Based Medicine
EBM センター	京都大学大学院医学研究科 EBM 共同研究センター (2007 年 5 月に EBM 研究センターへ名称が変更されている。)
IRB	Institutional Review Board : 治験審査委員会
JD 報告書	外国法共同事業ジョーンズ・デイ法律事務所作成の平成 26 年 6 月 18 日付調査報告書
KM 曲線	カプラン・マイヤー曲線
MR	Medical Representatives : 医薬情報担当者
VALUE (試験)	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial

【調査の結論】

調査の結論は、次のとおりである。

1. CASE-J 試験において、研究者により、試験結果・発表の改ざん、捏造がなされるなどの研究不正は認められず、その他にも武田薬品を不当に優遇するなどして公正かつ適正な判断が現実に損なわれた事態は、認められなかった。
2. 他方で、今日の基準に照らし合わせれば、CASE-J 試験の運営に対して、武田薬品が様々な役務提供を行うなど、問題となる利益相反が発生するとの懸念が第三者から表明されかねない事態にあったことが認められる。
3. しかしながら、CASE-J 試験が実施された当時においては、わが国では利益相反に対する理解が一般化しておらず、今日の基準をそのまま当時に当てはめることは適切ではない。当時においては、CASE-J 試験に関して、基本的には、問題とされるべき状況ではなかったと当委員会は判断した。
4. 今後、京都大学は、本件を教訓として、社会からより一層の信頼を得られるようにすべく、利益相反マネジメント体制の充実化に努める。

1. 調査の端緒

1.1. CASE-J 試験の概要等

CASE-J 試験は、ハイリスク本態性高血圧患者を対象として、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬のカンデサルタンとカルシウム拮抗薬のアムロジピンの有効性を比較検証した非盲検無作為群間比較試験である。主要評価項目は突然死・脳・心臓・腎障害・血管の心血管系イベント、副次評価項目は全死亡、心肥大退縮効果、離脱率、糖尿病の新規発症で、PROBE 法にてイベント評価が行われた。登録症例数は 4728 例で、有効性解析症例はカンデサルタン群 2354 例、アムロジピン群 2349 例であり、平均追跡期間は 3.2 年間で追跡率は 97.1%であった。主要評価項目である心血管イベントの発現例数はカンデサルタン群もアムロジピン群も全く同じ 134 例ずつであり、発現頻度からも心血管イベントの抑制の効果は両薬剤間で有意差はなかった。

最終的には 600 名以上の医師が参加した臨床試験で（【EBM ニュースレターvol.10】）、研究実施期間は 2001 年 9 月から 2005 年 12 月までであり、2006 年 10 月 15 日から同月 19 日にかけて開催された第 21 回国際高血圧学会で学会発表された後、2008 年 1 月 2 日、

米医学誌 *Hypertension* に論文が掲載された（【P12, et al:Hypertension. 2008;51(2):393-8.】）。

また、CASE-J 試験終了後、その追跡調査試験である CASE-J Ex 試験が実施された。追跡調査期間は、2006 年 1 月 1 日から 2008 年 12 月 31 日までであり、第 20 回欧州高血圧学会で学会発表された後、2011 年 8 月 11 日に *Hypertension Research* に論文が掲載された。

1.2. 疑義の指摘及び報道

2014 年 2 月 25 日、京都大学医学部附属病院（以下「京大病院」という。）循環器内科 P0 医師の執筆に係る「CASE-J 試験に関する concerns」という表題の指摘が、米医学誌「*Hypertension*」（電子版）で公表された¹。この指摘は、CASE-J 試験においてカンデサルタン群とアムロジピン群の心血管系イベントの発症抑制効果を比較したグラフにおける両群のカプラン・マイヤー曲線（以下「KM 曲線」ということがある。）について、2006 年の第 21 回国際高血圧学会で発表されたときに使用されたとされるグラフの KM 曲線と、2008 年に米医学誌「*Hypertension*」に掲載された CASE-J 試験の論文²の KM 曲線が相違しており、しかも前者の KM 曲線が本来は一つしか存在しないものはずが、微妙に異なる二種類の KM 曲線のグラフが存在しているということ（論文の KM 曲線と合わせると三種類の異なる KM 曲線が存在するという）³や、Cox の比例ハザードモデルを使用することが妥当ではない、ということ指摘していた（【P0：日本医事新報、2014;4691:11】）。

上記論文掲載後、各種報道機関において、CASE-J 試験の論文の KM 曲線が描かれたグラフと、武田薬品工業株式会社（以下「武田薬品」という。）の宣伝広告に使われた KM 曲線が描かれたグラフが異なっており、後者のグラフのほうが、心血管系の病気の発症を抑える力が、試験の終盤では武田薬品が商品名「ブロプレス」として販売しているカンデサルタン群が逆転する形になっており、不自然であるといった疑義を報道した。

2. 調査の経緯

¹ P0:Hypertension eLetters February 25,2014

²P12, et al:Hypertension. 2008;51(2):393-8.

³ P0「CASE-J 試験における統計的概念—カプラン・マイヤー (KM) 曲線と Cox proportional hazard model (Cox model) に関して」（2014.3.22 日本医事新報 No.4691）12 頁及び 13 頁では、*Hypertension* の KM 曲線のほかに、2006 年の第 21 回国際高血圧学会における発表時の KM 曲線と、「ファイザー株式会社が国際高血圧学会の講演のスライドをその場で写真撮影し、それを正確にトレースしたものとファイザー広報からメディアからの問い合わせに対して説明している」とされている KM 曲線が存在すると指摘している。なお、後述のとおり、当委員会は、*Hypertension* の KM 曲線と第 21 回国際高血圧学会における発表時の KM 曲線とは軌跡が一致していると判断し、ファイザー株式会社が写真撮影したものをトレースしたとされる KM 曲線については、正確にトレースされたものかどうか不明であり、これを前提に判断することは適切ではないと判断している。

2.1. 調査の開始

他方で京大病院において、2014年3月11日、執行部会議で調査委員会を立ち上げ、関係資料の収集及び精査、関係者に対するヒアリング等の調査を開始し、同年8月段階で、一旦はそれまでの調査結果としてまとめるに至ったが、事案の重大さ等に鑑み、京都大学は、大学全体での調査をすると共に、京都大学外に本務を有する第三者の意見も取り入れた調査を行うこととし、同年9月9日、医学研究利益相反マネジメント委員会において、臨床研究 CASE-J 試験に係る特別委員会を設置することを決定した。

同特別委員会では、CASE-J 試験に関する問題のうち、利益相反に関する問題を対象に調査・検討を行うこととなった。

また、京大病院において、引き続き研究不正の有無に関する調査・検討が継続された。

2.2. 臨床研究 CASE-J 試験に係る特別委員会の開催

2014年10月1日、第1回臨床研究 CASE-J 試験に係る特別委員会が開催され、関係資料の収集及び精査、関係者に対するヒアリング等を行うことが決定され、2015年2月12日、第2回同委員会が開催され、本報告書について承認された（以下では、医学研究利益相反マネジメント委員会及び臨床研究 CASE-J 試験に係る特別委員会の両方を含む意味で、当委員会という。）。

2.3. 調査方法

2.3.1. 質問票送付、ヒアリング

当委員会は、関係者に対し、可能な限り、あらかじめ質問票を送付したうえで、ヒアリングを実施した。ヒアリング対象は、CASE-J 試験に携わっていた京都大学内外の研究者9名（うち1名は書面によるヒアリングのみ。）、当時の京都大学 EBM 共同研究センター⁴関係者2名、CASE-J 試験の事務局関係者1名、武田薬品の担当者1名、その他1名、以上合計14名である。

以上のほか、武田薬品、日本高血圧学会等に対し、書面による質問票を送付した。

2.3.2. 各種書類等の取り寄せ、検討

京都大学大学院医学研究科、EBM センター、CASE-J 試験事務局その他関係者から各種関係書類等を取り寄せた。但し、CASE-J 試験開始から約14年経過しており、保存期間を経過して既に廃棄されたものも多く、確認できた当時の書類は一部に留まった。

データについても、パソコンの定期的な入れ替えや関係者の異動により消去されたものがあり、現存していたのはごく一部に留まった。

⁴ EBM 共同研究センターは、2007年5月に EBM 研究センターに名称変更されている。以下特に区別せずに「EBM センター」と呼ぶことがある。

また、大学内のパソコンやサーバーについては、CASE-J 試験実施当時のものは既に廃棄されているなどして、これらの機器を通して電子メールを解析することはできなかった。

3. 調査結果の概要

当委員会では、CASE-J 試験に関する問題のうち、利益相反の観点から調査検討した。その概要は次のとおりである。

3.1. 利益相反の意義・位置付け

3.1.1. 利益相反の意義

製薬企業から提供された経済的利益・役務によって、大学や大学研究者が携わる、当該製薬企業の薬剤を対象とする臨床研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる状態（以下「問題となる利益相反発生状態」という。）は、時代を問わず回避されるべきである。

「問題となる利益相反発生状態」とは、たとえば、①実際に試験結果・発表の改ざん、捏造がなされた状態、②大学や大学研究者に求められる独立性が損なわれる程度に当該製薬企業が臨床試験に介入したため、公正かつ適正な判断が損なわれた状態、③その他当該製薬企業を不当に優遇したことにより、公正かつ適正な判断が損なわれた状態が考えられる。

3.1.2. 今日における利益相反マネジメント

さらに今日における利益相反マネジメントとしては、このような「問題となる利益相反発生状態」に至ったのではないかと第三者から懸念を表明されかねない状態（以下「問題となる利益相反懸念状態」という。）となった場合、「問題となる利益相反」が現実には発生していないことを合理的に説明することが重要である。

たとえば、データの改ざんや捏造が懸念されるような状況においては、そのような事実が無いことを合理的に説明しなければならないのは当然のことである。

また、資金提供者である製薬企業が研究者に様々な役務を提供した場合には、その量や質によっては、研究者の独立性を喪失させ、あるいは当該製薬企業を不当に優遇し、公正かつ適正な判断が損なわれたのではないかと懸念が表明されかねない。この場合、研究者は、自らの独立性が維持されていることや、当該製薬企業を不当に優遇しているのではなく、公正かつ適正な判断が損なわれていないことを合理的に説明する必要がある。

このような「問題となる利益相反懸念状態」への対処としては、製薬企業と大学又は大学研究者との間で適切な契約を締結してお互いの役割分担を明確化し、経済的利益の提供の有無など両者の関係を適切に開示して透明化を図ることが重要である。

以上のとおり、今日においては、問題となる利益相反が現実には発生した状態（問題とな

る利益相反発生状態)に至ることを防ぐだけでなく、そのような状態に至ったものと第三者から懸念を表明されかねない事態(問題となる利益相反発生懸念状態)への配慮も行う利益相反マネジメントが求められる。⁵

3.1.3. 判断基準時

わが国において利益相反マネジメントの重要性が大学関係者等に周知されるに至ったのは最近であり、CASE-J 試験が開始された約 14 年前においては、利益相反の概念自体が一般化していなかったものと認められる。

当委員会が本報告書を提出する最大の目的は、CASE-J 試験における利益相反問題の状況を明らかにし、問題がある場合には再度の同種問題発生を防ぐべく対応策を講じることにより、京都大学における今後の利益相反マネジメントをより望ましいものとし、より一層の社会的信頼を得ることにある。しかしながら、将来の規範を過去の研究行為に遡って一方的に当てはめるのは CASE-J 試験に携わった研究者にとって公平とは言い難く、また、関係者に限らず一般的にも研究活動の自由に対する萎縮的効果をもたらすおそれもあり、ひいては臨床研究によって生じる新たな医学的知見によって得られる国民の健康向上という利益が損なわれるおそれが無いとはいえない。さらに、CASE-J 試験の実施当時における利益相反に対する一般的理解を明らかにした上で判断することは、CASE-J 試験に参加した患者や医師への説明責任という観点からも必要であると考えられる。

そこで本報告書では、CASE-J 試験について、試験実施当時の理解に基づく当てはめを行うことを基本としつつ、それに加えて今後の利益相反マネジメントの充実化に必要な範囲で、利益相反に関する今日的理解に基づく当てはめを行うものとする。

なお、利益相反問題とは別に、研究不正の有無の判断については、別途、京大病院において調査がなされることとなっているが、研究不正に関しては、本報告書では利益相反と関係する範囲で触れる。適宜、京大病院の調査結果を引用することもある。

以下ではまず、CASE-J 試験をめぐる個々の行為について、結論を簡単に述べる。

3.2. 金銭の提供に関連する事項

3.2.1. CASE-J 試験の枠組みと奨学寄附金

2001 年以降、武田薬品から奨学寄附金を受領し、これを CASE-J 試験のために使用した行為は、当時において問題とされるべき事柄ではなかった。

もともと、今日において同様の臨床研究を実施しようとする場合には、寄附者である武田薬品の役割を明確にするため、原則として、奨学寄附金としてではなく契約としての処理をすることとなる。

⁵ 2008 年厚生労働省「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」参照。

3.2.2. 寄附金の使途

武田薬品又は日本高血圧学会からの寄附金の使途は、特段問題があるものは認められなかった。

3.2.3. CASE-J 試験に関与した京都大学研究者の個人報酬

CASE-J 試験に関与した京都大学研究者（現在は他の組織に異動している者を含む。）が武田薬品から得た個人的報酬の状況については、京都大学内に残っている過去の届出や、本人からの申告に基づき調査した。その結果、3名の研究者が講演料等の個人報酬を得ていたことが判明した。

これらの者が得た報酬自体については、いずれも社会的相当性を逸脱するものではなく、また、各個人報酬取得者の責めに帰すべき京都大学の制度乃至運用に対する違反行為は存しないと判断した。

もともと、今日においては、学会・論文発表時に個人報酬等が存する事実を開示するなどして透明性を図ることが求められるところである。

3.3. CASE-J 試験の実施過程における武田薬品の働きかけなど

3.3.1. プロトコル

プロトコル作成にあたっては、プロトコル作成委員である大学研究者が中心的役割を果たしており、武田薬品の関与は一部に過ぎず、問題は認められない。

3.3.2. 患者説明文書

患者説明文書作成にあたっては、プロトコル作成委員である大学研究者が中心的役割を果たしており、武田薬品の関与は、あったとしてもごく一部であり、また、その内容についても、改善の余地がある記述がない訳ではないが、全体を通して読めば不当な予断を与えるとまではいえないものであり、結論としては当時のものとして問題とすべき状況ではなかったと判断した。

3.3.3. システム選定の経緯について

CASE-J 試験に使用するために京都大学 EBM センターが購入したシステムの選定にあたっては、武田薬品が積極的に関与した形跡はなく、学内の規則に従った手続を経ており、問題は認められない。

3.3.4. 試験参加医師募集への協力

武田薬品が、試験参加医師募集にあたり、候補者募集・増員支援、各地区プロトコル説

明会や進捗状況説明会における事務作業の協力等をしていた行為は、それ自体が直接的には研究成果に影響を与えるものではなく、当時において問題とすべき状況ではなかったと判断した。

3.3.5. 試験参加医師訪問への協力

EBM センターの CRC が数名で手分けをして、全国各地を 130 回以上にわたり CASE-J 試験参加医師のもとを訪問して症例登録の依頼や調査票の回収等をしていった。そのうち武田薬品の従業員が同行していたのは半分に満たなかった。この状況からすると、当時において問題とすべき状況ではなかったと判断した。

3.3.6. 適合患者の選択

EBM センターの CRC が、武田薬品の MR らと共に試験参加医師の病院を訪問し、医師の同意のもと、2000 名以上の患者のカルテを閲覧し、CASE-J 試験の対象患者への該当性を確認して抽出する作業を実施したことがあったが、この抽出段階においては、武田薬品に有利な患者を見分けることは不可能であるから、試験結果に影響を及ぼすものではなく、利益相反の観点からは⁶当時において問題とされるべき状況ではなかったと判断した。

3.3.7. パソコン関連の補助作業

試験参加医師のもとに配布される CASE-J 試験用のパソコンのセッティング、回収、機器の使用方法に関する問い合わせへの回答や不具合対応等は、武田薬品以外の事業者を中心に作業を実施していた。武田薬品の MR 等が試験参加医師に対してこれらの作業を一部補助していた可能性もあるものの、たとえそうであったとしても、当時において問題とされるべき状況ではなかったと判断した。

3.3.8. CRF 入力・送付段階におけるデータ改ざんの有無

京大病院による調査の結果、EBM センターに送信されたファクシミリ全部のうち 130 通（実登録医師 22 名。明らかにデータ解析に関係のないファクシミリは除く。）について、武田薬品の主として名古屋地区及び四国地区の営業所から送信された履歴が送信用紙に印字されているものが存することが判明した（他の地区からはこのような送信履歴が残されているものは見当たらなかった。）。これらについては、いずれも提出された医師名で発信されたものであった。

これは、武田薬品の担当者が、ファクシミリに最初から記入をしたか、医師による記入

⁶ 本報告書は利益相反の調査を対象としているものであるが、付言をしておくと、この行為がなされた 2002 年時点では、個人情報の保護に関する法律（個人情報保護法）は未だ施行されていなかったものの、今日であれば、試験参加への同意を得ていない段階の患者を特定し得る個人情報の取得と評価される行為は、同法に違反し、認められないと思料される。

後に加除修正して、医師のデータを改ざんする機会があったことになり、研究不正が懸念される状態であったため、京大病院において調査を実施した。その結果、京大病院では、武田薬品の MR 等の関係者が、試験参加医師からの依頼により、医師が作成した CRF を医師に代わって EBM センターに送信したものに過ぎず、武田薬品の MR 等の関係者が自社に有利にファクシミリ上のデータを改ざんしたなどして記入したものではない（すなわち、研究不正は存しない。）と判断する調査結果を出している。当委員会も、京大病院の調査結果は合理的であり、研究不正はなかったという結論を支持する。

3.3.9. 糖尿病新規発症の追加解析提案

武田薬品の担当者がその意図はともかくとして糖尿病新規発症を追加解析項目に提案した可能性は否定できない。しかしながら、直前に結果が公表された VALUE 試験において糖尿病新規発症抑制に有利な結論が出たことから、武田薬品の提案の有無にかかわらず、CASE-J 試験においても統計解析の対象として追加されていたであろうことは明らかであって、武田薬品からの働きかけによる影響はなく、しかも、これを追加解析項目に加えること自体は CASE-J 運営委員会の手続で認められたものであり、適正かつ公正な試験結果が損なわれる事態は生じなかったと判断した。

3.3.10. 糖尿病新規発症割合の算出基準の変更について

当委員会は、少なくとも京都大学内の複数の研究者の確認を経て、糖尿病新規発症割合の判断基準が変更され、これによって結果的に武田薬品の有利な結果になったものと判断した。但し、その契機については、当時、京都大学に所属していた解析担当研究者が自ら提案したものか、武田薬品の担当者を含め、他からの指摘を受けてのものかは調査の結果判明しなかった。しかし、その契機如何にかかわらず、その指摘は科学的に合理的なものであることと、指摘時点ではどちらに有利になるかは判明していなかったことから、その変更されたこと自体は不当とはいえず、この変更により適正かつ公正な試験結果が損なわれる事態にはならなかったと判断した。

3.3.11. 武田薬品からの働きかけに関して今日の基準を当てはめた場合

以上のとおり、武田薬品からなされた働きかけについて、当時としては、基本的には問題とされるべき状況ではなかったと判断した。しかし今日の基準としては、問題となる利益相反が現実に発生することを回避できれば足りるというものではなく、問題となる利益相反が発生したと第三者から懸念を表明されかねない状態に適切に対処する利益相反マネジメントが求められるものである。このことからすると、前述した武田薬品の働きかけに関する個々の行為の多くが、かかる懸念を表明されかねないものに該当するものである（具体的には、当委員会の判断で説明している。）。京都大学においてはより一層の適切な利益相反マネジメントを実施していく反省材料とすべきである。

3.4. 元武田薬品担当者を EBM センターで採用した件等

CASE-J 試験に関して武田薬品において中心的な役割を果たした人物を EBM センターで採用したのは、武田薬品の意向を受けてのことではなく、また、この人物が武田薬品退職後に同社より何らの報酬を受領していないと申告していることからすると、この人物を EBM センターで採用したことは、特段の問題はないと判断した。

また、このように武田薬品から報酬を得ていない以上、個人の利益と当該個人の大学における責任が衝突する利益相反状況は発生しないと判断した。

しかし第三者から見れば、この人物が武田薬品退職後も同社から報酬を得ているか否かは分からないことであり、特に、この人物が武田薬品で CASE-J 試験を中心的に担当していた経緯に鑑みると、適正かつ公正な試験結果が損なわれるのではないかという懸念を表明されかねない状態にあるとも評価しうるものである。したがって、今日の基準としては、そのような懸念を受けないように、その業務範囲について契約を締結してその役割を明確化し、透明化を図る配慮をすることが適切であると判断した。

3.5. KM 曲線が描かれたスライドの改ざんの有無

CASE-J 試験の解析データは、Hypertension に掲載された同試験の主要論文における KM 曲線と一致しており、この解析データをもとに製作された国際高血圧学会発表時の英語版スライドも問題はなかったと判断した。

他方で、当委員会が入手した日本語版スライドの KM 曲線は、英語版スライドの KM 曲線とは「ずれ」が認められ、相違しているものと認められる。

この日本語版スライドの作成者は、武田薬品又は同社から委託した業者であり、京都大学その他 CASE-J 試験委員等の研究者が作成したものではない、と判断した。

EBM センターでは、日本語版スライドを用いた EBM センターニュースレターを発行しているが、これは武田薬品又はその委託に係る業者が作成したデータを、CASE-J 研究会事務局を通して EBM センターCRC が入手し、上記のずれに気付かないまま、これを用いたものであると判断した。

3.6. 武田薬品の販促資料との関わり

武田薬品では、上記の日本語版スライド（英語版スライドとは KM 曲線にずれがあるもの）をもとに、販促材料に「ずれが生じている」KM 曲線を採用しており、しかも KM 曲線等に矢印を付け、それが交差していることを示唆する表現としてあたかも有効な意味があるかのようにも読み取れる「ゴールデングロス」という用語を使用していた。

これらの点について、この販促資料に関係した京都大学の研究者は、当時、気が付いていなかったと判断した。しかし、この研究者の立場上、注意をして確認し、今回のような事態の発生を防ぐことが望まれたというべきであると判断した。

4. 当委員会が認定した事実関係

4.1. CASE-J 試験の企画に至った背景事情

4.1.1. 日本高血圧学会

厚生省において 1999 年 9 月、医療技術評価のわが国における利用等について検討してきた「医療技術評価の在り方に関する検討会」の報告書がとりまとめられた。この検討会は、医療技術評価の成果を臨床の現場で利用する「科学的根拠（エビデンス）に基づく医療」（Evidence Based Medicine（EBM））について検討し、その普及及び推進等、特に EBM 推進の一つの策である診療ガイドラインの策定についても検討することを目的として設置されたものであった。この報告書では治療ガイドラインの対象疾患として、本態性高血圧を優先順位 1 位に挙げ、関係学会等が協力の上、治療ガイドラインを作成することが望ましいとされた。この検討会には、当時の日本高血圧学会（現在の特定非営利活動法人日本高血圧学会。以下「日本高血圧学会」という。）の理事長であり、後に CASE-J 試験の研究者代表者に就任した慶應義塾大学 P11 教授⁷も委員として参加していた。

そこで、日本高血圧学会において、エビデンスに基づいた高血圧治療ガイドラインの策定に取り掛かり、「高血圧治療ガイドライン 2000 年版」（JSH2000）として結実した。ただし、その作成の過程において、日本人の臨床試験の結果に基づくエビデンスが余りに少ないことが明らかになった。欧米では臨床試験の結果をもとに高血圧治療ガイドラインが発表されて世界的にも広く利用されていた一方で、欧米人と日本人とでは、人種、生活様式、高血圧性心血管系合併症の頻度・種類が異なるため、日本において高血圧患者を対象に臨床試験を行い、日本人を対象としたエビデンスを確立する必要があるということが、多くの日本高血圧学会の会員が共有する認識となった（【旧厚生省ウェブサイト⁸、CASE-J 物語 3～5 頁、EBM ニュースレター Vol.1】）。

日本高血圧学会は、後述のとおり、2001 年 10 月、大阪で開催された第 24 回日本高血圧学会において、CASE-J 試験を正式な後援事業として承認するに至っている（【EBM ニュースレター Vol.1】）。当委員会より後援した趣旨について日本高血圧学会に問い合わせたところ、「当時、日本人を対象とした高血圧治療に関するエビデンスは少なく、わが国における大規模臨床試験の推進が望まれていました。Ca 拮抗薬⁹と ARB¹⁰による治療の有用性を直接比較する当試験は、わが国における降圧薬治療指針を考える上で、学術的に有意義な

⁷ 本報告書で記載されている人物の所属や役職については、時期によって相違するが、原則として、2001 年 7 月時点での所属や役職を使用している。

⁸ http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1103/h0323-1_10.html

⁹ カルシウム拮抗薬。なお、アムロジピンはカルシウム拮抗薬である。

¹⁰ アンジオテンシン II 受容体拮抗薬。なお、カンデサルタン（武田薬品の商品名「プロプレス」）はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬である。

ものと認められました。」との回答を得た（【日本高血圧学会からの回答】）。なお、日本高血圧学会は、同様の問題意識から、CASE-J以外にも、複数の大規模臨床試験を後援ないし共催するに至っている。¹¹

4.1.2. 武田薬品の状況

他方で、武田薬品は、競合する製薬会社との激しい開発競争の中で、カンデサルタンとアムロジピンの降圧効果を比較検証するアウトカムリサーチの構想を描いていた。この点について、外国法共同事業ジョーンズ・デイ法律事務所作成の平成26年6月18日付調査報告書（以下「JD報告書」という。）12頁では、「武田薬品では、プロプレスの発売以前から、当時開発中であったカンデサルタンの付加価値最大化、売上最大化をはかるべく、競合品との差別化のためのデータ構築を行うことが課題とされ、カンデサルタンのアウトカムスタディの計画・実行スケジュールの検討が進んでいた。そうしたところ、1999年9月、武田薬品の本部長会において、左室肥大を有する高血圧患者を対象とし、投薬3年後までの心血管系イベントの発症率及び左室肥大の進行抑制／退縮をアムロジピンと比較するアウトカムスタディについて具体的な作業を進めることが承認された。なお、この当時から、武田薬品では、このアウトカムスタディを医師による自主研究であるところの医師主導型臨床試験とすることを前提として検討が進められていた。」と記載されている。

4.1.3. 京都大学

京都大学では、2000年4月、わが国初の高度専門業人を養成する公衆衛生専門大学院として、大学院医学研究科社会健康医学系専攻が設置された（【京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻ウェブサイト】）。そして、その設置後、P1教授を中心に、臨床試験のコーディネーターやデータ管理を引き受けるなどして臨床研究を支援する組織（後のEBM共同研究センター）を設立して大規模臨床試験を実施したいという機運が高まっていた（【参考：CASE-J物語7頁】）。

4.1.4. CASE-J試験の構想

このように、日本高血圧学会、武田薬品及び京都大学の三者の思惑が一致するところとして、医師主導型臨床試験として、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬を比較検証するための大規模臨床試験であるCASE-J試験が企画され、日本高血圧学会の

¹¹ 日本高血圧学会が1998年～2008年当時に後援又は共催していた大規模臨床研究には、①JATOS研究（The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients）、②DIME研究（Diuretics in the Management of Essential Hypertension Study）、③HOMED-BP研究（Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study）、④COPE研究（Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial）、⑤VALISH研究（Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study）がある。

会員により組織される CASE-J 委員会（後の CASE-J 研究会【参考：CASE-J 物語 5 頁】）が CASE-J 試験を推進し、京都大学の EBM センターが試験事務局としてデータマネジメントやデータ解析等を行い、武田薬品が京都大学の EBM センターに寄附金を提供して CASE-J 試験の資金を負担するという大枠の構想が策定された。¹²¹³

4.2. 武田薬品からの寄附金提供及び EBM センターの設立等

4.2.1. 寄附申入れ

2000 年 8 月 21 日、京都大学大学院医学研究科長から武田薬品に対し、「『高血圧患者における降圧薬治療の有効性に関する研究』に関わる基金について（依頼）」と題する文書にて、同研究の基金として 30 億円の支援を要請した（『高血圧患者における降圧薬治療の有効性に関する研究』に関わる基金について（依頼）』と題する文書）。

同書面においては、京都大学医学研究科において、「高血圧患者における降圧薬治療の有効性に関する研究」を行うことになったこと、かねてより発足予定であった EBM センターの最初のプロジェクトとして、心血管系リスク因子を有する高血圧患者を対象に、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬あるいは持続性 Ca 拮抗薬を投与して主として心血管系イベントの発生頻度を比較検討する研究を取り上げることになったこと、この研究を実施するにあたり中央事務局の機能（契約、割付、データ・マネジメント、集計・解析、各委員会の運営等）を EBM センターの事業の一環として実施し、データの収集は全国の高血圧専門の医師を中心に実施する予定であることが説明されていた。同書面には、EBM センターの組織に関する説明書面、CASE-J 試験の組織に関する説明書面、CASE-J 試験概略と題する書面及び助成金支出内訳の説明書面が添付されていた。

このうち EBM センターの組織に関する説明書面においては、センター長に P1 教授（臨床疫学教授）、委員に薬剤疫学、医療統計学、理論疫学及び薬剤部の各専門の教授が挙げられ、その他に統計学者、データ・マネージャー、データ管理責任者、事務員の採用が予定されている旨、記載されていた。

CASE-J 研究の組織に関する書面においては、①EBM センターに置かれる中央事務局、②臨床試験実施委員会（注：後の CASE-J 委員会ないし CASE-J 研究会に相当する組織）、③臨床試験実施施設について説明されていた。

CASE-J の試験概略に関する書面においては、全部で 2 枚の用紙で、試験の目的、試験デ

¹² なお、JD 報告書 12 頁では、試験事務局としては当初、循環器病研究振興財団に事務局となることを打診し、候補に挙がっていたと記載されている。

¹³ 当委員会によるヒアリングにおいて、P1 教授は、CASE-J 試験の実施に先立ち、P1 教授から武田薬品に対して、試験の結果が仮にネガティブであっても発表する旨を説明すると共に、対象薬であるノルバスクの製造販売元であるファイザー株式会社に対しても、試験の概要及び試験の結果が仮にネガティブであっても発表する旨を説明した、と述べている。

ザイン、対象患者、投与薬剤、併用薬剤、評価項目、投与期間、症例数及び試験期間がそれぞれ箇条書きされていた。

助成金支出内訳においては、総症例数が 3000 件、実施施設数が 200 件であることを前提として、5 年間支出予定内訳として、医療機関研究費として 6 億円、CRC や中央事務局の 人件費として 14 億 2000 万円、中央事務局機材、データ送受信機材及び印刷材料費として 1 億 9400 万円、専門家委託費用として 1 億 1100 万円、通信費として 2500 万円、データ管理・解析費用として 6 億 5000 万円が計上されており、これら合計 30 億円を年度ごとに初年度 9 億円、2 年目 5 億円、3 年目 5 億円、4 年目 5 億円、5 年目 6 億円と支出する見込みであるとされていた。

4.2.2. 教授会の承認

京都大学では、2000 年 9 月 28 日に開催された大学院医学研究科医学教授会、医学部教授会（以下「教授会」という。）において、P1 教授から、「EBM を推進する目的で、かねてより計画のあった共同研究センター設立を、社会健康医学系専攻の発足を機に、武田薬品工業㈱より助成金を受け入れ、具体化する構想案」について説明がなされた。また、その際、P74 医学研究科長より、将来的にはこれを寄附講座とする考えもある旨の言及がなされた（【2000 年 9 月 28 日教授会議事録】）。

さらに 2001 年 1 月 25 日に開催された教授会において、P1 教授から、「武田薬品工業㈱より 5 年間に 30 億円の奨学寄附金を得て EBM の研究を行うに当たり、『EBM 共同研究センター』を設置し、研究計画の円滑な遂行及び的確な資金管理を行うものである旨の趣旨について説明があり、同センター設置について承認され、さらに同教授から、「EBM 共同研究を進めるに際して、前議題の 30 億円のうち 2 億円の資金により、統計学、疫学等の専門のバックグラウンドをもつ研究者（教授相当 1 名、助手相当 2 名）からなる『疫学研究情報管理学』の寄附講座を平成 13 年（注：2001 年）6 月から 5 年間設置し、センターの業務とは別に、疫学等の方法及び開発研究を行いたい旨」の提案がなされ、承認された（【2001 年 1 月 25 日教授会議事録】）。

4.2.3. EBM センターの設立

EBM センターは、わが国における EBM（科学的な根拠に基づく医療）を実践するために必要な臨床データを収集・解析するため、データマネジメントを支援するとともに、研究者相互の協力の促進を図り、もってわが国の医学研究の発展及び医療の向上に寄与することを目的として、2001 年 2 月に設立された。EBM センターには、医学研究科医学教授会において選任される 10 名以内の教授をもって構成される運営委員会が置かれ、運営委員会の委員長がセンター長に就任していた。初代の運営委員には、臨床疫学・薬剤疫学・医療統計学・理論疫学・国際保険学・加齢医学・病態代謝栄養学・泌尿器病態学・臨床病態検査学・薬剤学の各研究者が就任し、P1 教授が初代センター長であった（【EBM ニュース

レターVol.1、EBM センター規程】)。

EBM センターは、CASE-J 試験において、事務局機能（各委員会開催の日程調整・資料作成や、試験参加医師・各委員の経理事務、CASE-J 参加手続等）及びデータセンター機能（全国を 9 つの地区ブロックに分け、担当地区ごとに CRC による症例登録・薬剤割付、ファックスで参加していた医師の調査票代行入力、進捗状況管理等）を担っていた（【EBM ニュースレターVol.5】）。

4.2.4. 寄附講座（疫学研究情報管理学講座）の開設

疫学研究情報管理学講座は、武田薬品からの寄附講座として、2001 年 10 月に開設された。研究目的は、疫学データの登録・管理・解析法の開発研究と大規模臨床試験などの臨床疫学的研究への応用を図り、疫学研究の発展に資するというものであり、研究内容は EBM センターと連携して、疫学データのインターネットを介した登録・管理・解析法の開発研究と、実際に臨床各科および社会健康医学系専攻が関わる疫学的研究で収集されるデータの登録・管理・解析を支援するというものであった（EBM ニュースレターVol.2、2001.11 京大広報 No.562）。

4.2.5. 寄附金の受入れ及び使途（EBM センター関連）

4.2.5.1. 受入額

2000 年度から 2004 年度にかけて、武田薬品から EBM センターに対し、以下のとおり合計 19 億円の寄附金が提供された（【各教授会議事録、各年度の EBM センター収支報告書】）。¹⁴

2000 年度：9 億円（2000 年 11 月 7 日教授会承認）

2001 年度：4.5 億円（2001 年 3 月 22 日教授会承認）

2002 年度：1.5 億円（2002 年 3 月 28 日教授会承認）

2003 年度：1.5 億円（2003 年 4 月 10 日教授会承認）

2004 年度：2.5 億円（2004 年 4 月 22 日医学部学科長会承認）

4.2.5.2. 金額等の変更

上記の支払額は、当初の予定と異なったものとなっているが、それは次の事情による。

2001 年 10 月 17 日、EBM センター長である P1 教授から武田薬品に対し、「奨学寄附金の受入総額変更について」と題する文書で、武田薬品からの奨学寄附金予定額である 28 億円のうち 9 億円を都合により辞退した（【「奨学寄附金の受入総額変更について」と題する文書】）。これは、CASE-J 試験の試験参加医師に貸与するパソコンその他京都大学における

¹⁴ 但し、2001 年度から 2004 年度分については、京都大学全学共通経費として提供額から 2%を控除した後の金額が EBM センターにて使用できる金員となっている。

会計処理が困難な経費を別途支出する方策のため、EBMセンターへの寄附予定額の一部の受入れを辞退し、この分を日本高血圧学会及び成人血管病研究振興財団に回したい、ということをも P1 教授及び武田薬品担当者が協議した結果によるものであった（【「奨学寄附金の受入総額変更について」と題する文書の添付資料】）。¹⁵

なお、2004 年、日本高血圧学会から EBM センターに対し、1 億円の寄附金が提供されたが（2004 年 4 月 22 日医学部学科長会承認、【EBM センター収支決算書】）、この寄附金は、前述のとおり、EBM センターが 9 億円の受入れを辞退したものの、その後、症例登録数が当初予定していた 4000 例から 4700 例を超える症例を登録するに至ったことから、EBM センター長である P1 教授から日本高血圧学会事務局長宛の 2003 年 3 月 3 日付「CASE-J 研究の助成依頼について」と題する文書で、症例登録数の増加により不足する経費に充てるため 1 億円の寄附を要請したことに応じたものであって、いわば 1 億円を日本高血圧学会から EBM センターに移し替えるためのものであり、実質的には武田薬品からの寄附金であった（【「CASE-J 研究の助成依頼について」と題する文書、「奨学寄附金の受入総額変更について」と題する文書の添付資料】）。

4.2.6. 寄附金の使途

2000 年度から 2006 年度において EBM センターが武田薬品及び日本高血圧学会から受けた奨学寄附金の収入及びこの支出の状況は次のとおりである。

	収入（受入額）	支出
2000 年度	900,000,000 円	4,440,034 円
2001 年度	441,000,000 円 ¹⁶	155,475,502 円
2002 年度	147,000,000 円	415,020,121 円
2003 年度	147,000,000 円	433,070,231 円
2004 年度	343,000,000 円 ¹⁷	452,328,222 円
2005 年度	0 円	386,887,003 円
2006 年度	0 円	89,237,035 円

上記の支出のうち、各年度で 1000 万円を超える費目の支出項目と金額は以下のとおりである。

¹⁵ なお、JD 報告書 35 頁には、結果的には、日本高血圧学会は寄附の受け入れができないため、形式上の寄附の相手方は成人血管病財団及びワックスマン財団になった旨、記載されている。

¹⁶ 京都大学全学経費として 2%控除した後の金額。2002 年度から 2004 年度も同じ。

¹⁷ 343,000,000 円のうち、245,000,000 円については武田薬品から直接的に提供された金額で、残り 98,000,000 円は日本高血圧学会を通して武田薬品から間接的に提供された金額である。

<2001 年度>

- ・ CASE-J 委員研究費 11,503,084 円 (1 名当たり上限 500,000 円、27 名)
- ・ システム関連経費¹⁸ 28,421,179 円
- ・ 助言指導謝金 17,519,170 円 (各種委員会 (5 回)、各地区プロトコル説明会 (8 回))
- ・ 特別調査謝金 51,040,000 円 (症例登録票作成等、1 症例 40,000 円)
- ・ EBM 事務局人件費 13,935,119 円 (事務補佐員 7 名 (センター5 名、中央 2 名))

<2002 年度>

- ・ CASE-J 委員研究費 13,161,250 円 (1 名当たり上限 500,000 円、31 名)
- ・ システム関連経費 53,423,191 円
- ・ 特別調査謝金 286,720,000 円 (症例登録票及び調査票作成、1 症例 40,000 円)
- ・ EBM 事務局人件費 26,732,945 円 (技術補佐員 7 名、事務補佐員 5 名)

<2003 年度>

- ・ システム関連経費 34,095,060 円
- ・ 特別調査謝金 334,360,000 円 (調査票作成、1 症例 40,000 円)
- ・ イベント評価謝金 13,800,000 円 (調査票作成、1 症例 30,000 円)
- ・ EBM 事務局人件費 32,427,538 円 (技術系 9 名、事務系 6 名)

<2004 年度>

- ・ システム関連経費 22,822,521 円
- ・ 特別調査謝金 357,480,000 円 (調査票作成、1 症例 40,000 円)
- ・ イベント評価謝金 18,510,000 円 (調査票作成、1 症例 30,000 円)
- ・ EBM センター人件費 38,224,570 円 (技術系 10 名、事務系 6 名)

<2005 年度>

- ・ システム関連経費 18,456,900 円
- ・ 特別調査謝金 300,360,000 円 (調査票作成、1 症例 40,000 円)
- ・ イベント評価謝金 17,970,000 円 (調査票作成、1 症例 30,000 円)
- ・ EBM センター人件費 33,988,427 円 (技術系 9 名、事務系 6 名)

<2006 年度>

- ・ 特別調査謝金 25,520,000 円 (調査票作成、1 症例 40,000 円)
- ・ イベント評価謝金 12,060,000 円 (調査票作成、1 症例 30,000 円)
- ・ EBM センター人件費 28,533,526 円 (技術系 8 名、事務系 6 名)

¹⁸ システム関連経費には、症例登録割付システム経費、臨床試験進捗管理システム経費、臨床試験データ統合管理システム経費、データマネジメントシステム経費及びこれらのシステム用のサーバシステム経費などの項目が存するが、ここでは各年度ごとに、システム関係の経費を一つにまとめて記載している。以下も同じ。

以上から分かるとおり、各年度において最も費用を要する項目は、特別調査謝金であった。これは、試験参加医師に支払われる謝金であり、症例登録票及び6ヶ月ごとの記入が必要となる調査票の作成等に対するものであった。1症例あたり4万円が支払われることとされていた。

この「1症例あたり4万円」という基準は、文部省高等教育局医学教育課長の11高医第20号平成11年7月2日付「国立大学附属病院における医薬品等の臨床研究等の受託について」別紙4「市販後調査に係る受託研究契約の算出基準」（以下「文部省算出基準」という。）を参考に決められたものである。すなわち、文部省算出基準は、本来は国立大学附属病院における治験及び市販後調査等の受託について定めたものであり、CASE-J試験のような医師主導型臨床試験に対するものではないが、医師主導型臨床試験における試験参加医師への謝金について特に決まった基準が存していなかったため、この文部省算出基準を参考に決められたものである。文部省算出基準では、報告書作成経費について「報告書作成経費の積算は、1症例1報告書当たりの単価に症例数を乗じたものとする。なお、特別調査のうち調査期間が長期で1症例あたり複数の報告書を作成する場合にあっては、それぞれの報告書を1報告書として経費に積算するものとする。」とされ、1症例1報告書あたり単価として、特別調査の場合30,000円と決められていた。これに、「研究者自身が試験受入の手続き、文書による『患者の同意』取得、さらに中央登録による薬剤の割付やプロトコルに定められた検査等に要する分の試験実施に要する経費」として10,000円が加算され、合計40,000円とされたものである。

このことは、EBMセンター謝金規程として、2001年3月13日に定められた。また、2004年7月19日には、イベント評価委員によるイベント評価用務に関しては、評価票作成の特別経費として、文部省算定基準を参考に、30,000円と定められ、EBMセンター謝金規程に反映された。

また、試験推進協議会、プロトコル作成委員会、試験運営委員会、プロトコル検討会・説明会、独立データモニタリング委員会、イベント評価委員会等の参加については、助言指導謝金として21,150円を支払う、ということが、2001年3月13日にEBMセンター謝金規程に定められた。この金額は4,700円×4.5時間（会議2時間、会議事前準備1.5時間、会議事後処理1時間と想定）という計算方法で定められた（【EBMセンター謝金規程2004年7月19日改定版】）。¹⁹なお、4,700円という金額は、当時の京都大学謝金標準単価表に沿った金額であった（【平成7年4月1日付謝金標準単価表】）。

¹⁹ その後、CASE-J Ex試験の段階では、EBMセンター謝金規程が2010年12月10日付で改訂され、特別調査謝金のうち、症例追跡・イベント報告書作成用務として30,000円、イベント評価用務として20,000円とされ、助言指導謝金については各種委員会参加の場合には20,000円とされた（【「EBM研究センター謝金支給規程について」と題する書面】）。

4.2.7. 寄附金の受入れ（寄附講座関連）

2001年7月26日、教授会において、武田薬品から「疫学データの登録・管理・解析法の研究開発と大規模臨床試験などの臨床疫学的研究への応用を図り、疫学研究の発展を促進する」目的で、以下のとおり合計2億円の寄附金を受けることが承認され、提供された。この寄附金は、武田薬品からの寄附講座である疫学研究情報管理学講座の設置（2001年10月～2006年9月までの5年間）のためのものである（【2001年7月26日教授会議事録、京都大学作成の「武田薬品からの寄附金受入状況データ、2001.11 京大広報 No.562】）。

2001年9月：5000万円

2002年9月：5000万円

2003年9月：5000万円

2004年9月：5000万円

その後、2001年10月1日、武田薬品の寄附講座である疫学研究情報管理学講座が設置された。

4.3. CASE-J 試験のシステム選定・構築の経緯

4.3.1. DMS（データマネジメントシステム）開発打ち合わせ会議

2000年10月6日、京都大学からP1教授、P2教授、P3教授、P4教授、A社、B社、C社、D社の各社から担当者らが出席した第1回京阪神データセンター懇談会が開催された。開催の目的は、「臨床試験、アウトカムズリサーチ、臨床研究におけるデータマネジメントについて産学、同分野に関わる研究者、経営者相互の理解を深め、互いに補完しあって研究の促進をはかること。」とされた。まずは京都大学の各教授から各自の専門分野に沿った説明がなされ、続いて、B社、C社、D社の各担当者らから、それぞれの業務内容や実績等につきプレゼンテーションがなされた。その後、京都大学から各社に対し、EBMセンターのデータマネジメントシステムとして市販後大規模研究が可能なものを想定した提案書を出すよう依頼した（【2000年10月6日第1回京阪神データセンター懇談会議事録】）。

2000年12月25日、京都大学からP1教授、P2教授、P3教授、P5教授、P6助教授、医学部事務長、医学部司計掛担当者ら、武田薬品から7名、C社及びB社から各担当者が出席した第1回DMS開発打ち合わせ会議が開催された。まずP2教授から、第1回京阪神データマネジメント懇談会に出席した4社のうちA社を除く3社から提案書が提出され、京都大学における検討の結果、D社のシステムはアメリカでの販売例があるものの、ただちには日本語に変換することが不可能ということもあり、B社のシステムの基盤を生かしたうえでC社のWeb登録のシステムを利用したい旨の説明がなされた。続いて、大学内にサーバーを設置するか否か、通信用の専用回線を引くか否か、システムの開発手順、スケジュールなどの事項が議論された。なお、議事録上からは、武田薬品担当者は京都大学からの「サーバーを外部に設置する方法が合理的と思われるか。」という質問に対して、「現段

階では紙ベースで実施しているため解らない。」「専用回線は引いたほうがよい。」ということのみを発言しているだけであり、他に議論に加わった形跡はみられない（【2000年12月25日第1回DMS開発打ち合わせ会議議事録】）。

2001年1月18日、京都大学からP1教授、P2教授（司会者）、P3教授、P6助教授、医学部事務長、医学部司計掛担当者、武田薬品から担当者のP7氏、P8氏ほか4名、C社及びB社の各担当者が出席した第2回DMS開発打ち合わせ会議が開催され、データマネジメントシステムの基本プランと開発スケジュール等について議論され、C社及びB社から見積りとスケジュールを提出してもらうこととなった（【2001年1月18日第2回DMS開発打ち合わせ会議議事録】）。

2001年1月31日、京都大学からP1教授、P2教授（司会者）、P3教授、P6助教授、医学部事務長、医学部司計掛担当者、武田薬品から3名、C社及びB社の各担当者が出席した第3回DMS開発打ち合わせ会議が開催され、スケジュール、見積り及び契約関係について協議された（【2001年1月31日第3回DMS開発打ち合わせ会議議事録】）。

2001年2月7日、京都大学からP1教授、P2教授、P3教授、武田薬品からP8氏ほか1名、C社の担当者が出席した第4回DMS開発打ち合わせ会議が開催され、CRFや同意書について検討された（【2001年2月7日第4回DMS開発打ち合わせ会議】）。

2001年2月8日、EBMセンター、B社、C社との間で、臨床試験症例登録・進捗管理業務・データマネジメント・統計解析等のEBMセンターにおける技術協力及び臨床試験管理システムを構築し、円滑に運営するための技術協力に関する研究協力協定書が締結された（【研究協力協定書】）。

4.3.2. 学内のシステム購入手続等

4.3.2.1. B社製品の購入

京都大学は、次に述べる学内手続を経て、B社の製品を購入した。なお、以下に記載している事項は、当委員会の調査時点で残されていた学内手続書類に関する事項を説明するものであり、これら以外の購入実績がないことまで意味するものではない。

2001年5月1日、P1教授、P2教授及び京都大学大学院医学研究科国際保健学講座P9教授が出席し、医学部経理主査が陪席し、症例登録・割付システム一式の購入に係る機種選定委員会が開催され、症例登録・割付システム一式の機種選定について検討を行い、選定決議書を作成することとなった。選定決議書には、①選定品目として、B社の症例登録・割付システムパッケージL一式が挙げられ、②必要理由として、EBMセンターでは2001年度からCASE-J研究を開始されるところ、症例登録・割付システムは臨床試験のスタート時に不可欠であり、システム開発上、最も早い時期の導入が必要であることなどが説明されている。そして、③要求性能として、14件もの条件が具体的に挙げられ、④他のパッケージソフトとの比較検討として、「臨床試験における症例登録情報管理システムは、製薬

企業においては、個別の試験毎にシステム開発することが一般的であり、システム開発の効率化・コストダウンが未だ充分に進んでいない。これに対し、B社がこれまで多くのノウハウをまとめ、汎用システムとして製品化したのが（選定品目に挙げられた）Lである。」

「本EBM共同研究センターのように、多プロジェクト、多プロトコールに亘る臨床試験を効率的に運用するためには、より汎用化された症例登録業務向けパッケージが運用資源の省力化、開発期間の短縮、業務経験・知識の蓄積といった観点からも有用となり、必要不可欠である。日本語化対応された汎用症例登録業務向けパッケージとして、これらの機能を有する競合他社製品は存在せず、本システムが唯一無二のものである。」と説明され、⑤選定結論として、「B社により開発された症例登録・割付システムは、臨床試験に組み入れる症例としての患者登録（症例登録）、ランダムに各患者の受ける治療を割り付ける治療群の割付（症例割付）、医師記載の登録票（患者選定情報記載票）の情報をデータベースへ格納する機能を有し、更には、記載内容の整合性や症例の適格性をチェックする機能も備えている。このシステムは、最終的に臨床試験データを集計・解析して試験結果をまとめるにあたり、試験の品質を対外的に保証するために必須であり、症例登録・割付システムLが、上述した必要理由、要求性能を網羅する唯一の汎用パッケージであることにより選定するものである。」と締め括られている（【2001年5月1日症例登録・割付システム一式の購入に係る機種選定委員会議事要旨】）。

2002年1月29日、P1教授、P2教授及びP9教授が出席し、医学部経理主査が陪席し、臨床試験進捗管理システムパッケージ一式の購入に係る機種選定委員会が開催され、臨床試験進捗管理システム一式の機種選定について検討を行い、選定決議書を作成することとなった。選定決議書には、選定品目として、B社の臨床試験進捗管理システムパッケージM一式が挙げられ、必要理由及び12件にもわたる希求条件が挙げられ、これらを全て満たす汎用パッケージ製品としては、上記選定品目以外存在していなかったため、これを選定したことが述べられている（【2002年1月29日臨床試験進捗管理システム一式の購入に係る機種選定委員会議事要旨】）。

2002年10月10日、P1教授、P2教授及びP9教授が出席し、医学部事務長が陪席し、臨床試験データマネジメントシステム（基本）パッケージ一式の購入に係る機種選定委員会が開催され、臨床試験データマネジメントシステム（基本）パッケージ一式の機種選定について検討を行い、選定決議書を作成することとなった。選定決議書には、①選定品目として、B社の臨床試験データマネジメントシステム基本パッケージN一式が挙げられ、②必要理由として、「今後、症例登録されたデータについて、平成17年12月末まで6ヶ月毎に追跡調査を行いながら、これまでに症例登録された症例データ及び臨床試験において集積されたCRF等のデータについて、人為的な入力ミスや記載データの矛盾を排除し、品質及び個人情報管理を確保しながら解析用データを作成するデータの管理業務を行わなければならない。」ということに加え、「また、本センターではこのCASE-J研究の他にも『膀胱ガン・膀胱全摘出手術症例1,100余例の大規模な治療成績評価』や『JaSWAT（弁置換術

後の脳梗塞発症及び脳高次機能異常予防のための標準的抗凝固療法確立に関する研究)』厚生省科学研究費分担者として研究を実施しており、本システムの導入が必要となっている。」ということが述べられている。そして、③11 件にもわたる希求条件が挙げられ、この条件一つ一つについて、上記選定品目と共に、他社製品 2 件 (E 社の O 製品、F 社の P 製品) が比較検討された結果、これら希求条件を全て満たす汎用パッケージ製品としては、上記選定品目以外存在しておらず、また、先に購入した B 社のシステムとの連携が可能であることから、これを選定したことが述べられている (【2002 年 10 月 10 日臨床試験データマネジメントシステム (基本) パッケージ一式の購入に係る機種選定委員会議事要旨】)。

2003 年 4 月 24 日、P1 教授、P2 教授及び P9 教授が出席し、医学部事務長が陪席し、臨床試験データ統合管理システムパッケージ一式の購入に係る機種選定委員会が開催され、臨床試験データ統合管理システムパッケージ一式の機種選定について検討を行い、選定決議書を作成することとなった。選定決議書には、選定品目として、B 社の臨床試験データ統合管理システムパッケージ N 一式が挙げられ、必要理由及び 8 件にもわたる希求条件が挙げられ、これらを全て満たす汎用パッケージ製品としては、上記選定品目以外存在しておらず、また、先に購入した B 社のシステムとの連携が可能であることから、これを選定したことが述べられている (【2003 年 4 月 24 日臨床試験データ統合管理システムパッケージ一式の購入に係る機種選定委員会議事要旨】)。

4.3.2.2. C 社との請負契約締結

京都大学は、次に述べる学内手続を経て、C 社との間でデータマネジメントに関する請負契約を締結した。なお、以下に記載している事項は、当委員会の調査時点で残されていた学内手続書類に関する事項を説明するものであり、これら以外の契約実績がないことまで確認できた、という意味ではない。

C 社は、2001 年 9 月以降、「CASE-J 登録時データマネジメント業務」を開始し、業務完了通知書を京都大学に提出すると共に、その業務代金請求書を送付している (【平成 13 年 10 月 1 日付、同年 10 月 31 日付、同年 11 月 15 日付及び同年 11 月 30 日付業務完了通知書及びこれらに対応する請求書】)。

2002 年 5 月 9 日、P1 教授と P3 教授は、「データマネジメント請負者選定に関する検討書」を作成した。この検討書では、「CASE-J の症例登録開始にあたり、臨床試験情報処理システムの導入とデータマネジメント業務の委託を総合的に検討した結果、データマネジメントについて専門業者に業務を請け負わすことの方が効率的であると判断し、平成 13 年 9 月からの症例登録開始から現在までの 6 ヶ月間、C 社にデータマネジメント業務を依頼し、EBM 共同研究センターにおける症例登録のデータマネジメント業務の技術的研究協力を受けてきた。」「データマネジメントの請負業者については、EBM 共同研究センターが実施しようとしている多プロジェクト、多プロトコールに亘る大規模臨床研究の症例登録・試験進捗管理・症例報告書受付・データマネジメント等に関する業務を円

滑かつ効率的に運用するためのノウハウについて研究協力ができることが必須である。」と記載されており、希求条件として、①臨床試験において実績があり、患者データならびに医師データの機密保持体制に万全を期すなど、十分信頼できる業者であること、②データマネジメント業務請負業者として十分な業績があること、③EBM 共同研究センターでのデータマネジメント業務のためのノウハウについて専門的立場からの協力提供ができることなど合計 6 件の条件が挙げられたうえ、「今回契約を締結するにあたり、上記の希求条件を満たす業者の選定を行ったが、C 社は我が国で最大規模の CRO(Contract Research Organization 医薬品開発業務受託機関)としての実績があり、CASE-J のプロジェクト開始より EBM 共同研究センターにおけるデータマネジメント業務およびデータマネジメント業務のノウハウについての研究協力をしており、データの機密保持の観点からも C 社以外に業務を請け負わすことができない。」「したがって、大規模臨床試験を成功へと導くためには、専門的技術に基づいたデータマネジメント業務が不可欠であり、平成 14 年 6 月からの請負実施についても継続して C 社に請け負わすことが適切であると考え。」と結論づけている。そして、京都大学は C 社との間で、契約事項を CASE-J データマネジメント一式、契約期間を 2002 年 6 月 1 日から 2003 年 3 月 31 日として、随意契約方式により、2002 年 5 月 31 日に請負契約を締結した。随意契約の理由としては、「CASE-J データマネジメントを請け負わせる業者の選定については、別紙選定に関する検討書に述べられているとおりであり、このデータマネジメントを C 社に請け負わせることについては、他に競争の余地がないことから、会計法第 29 条の 3 第 4 項及び予算決算及び会計令第 102 条の 4 第 3 号により該社と随意契約を締結しようとするものである。」と説明されている（【2002 年 5 月 9 日付データマネジメント請負者選定に関する検討書、随意契約締結理由書、請負契約書】）。

京都大学と C 社は、上記の契約期間満了後も、2003 年度、2004 年度、2005 年度にも同様の請負契約を締結している（【EBM センター長 P1 教授から医学部長に宛てた 2003 年 3 月 10 日付請負業務依頼書、同月 31 日付請負契約書、EBM センター長 P1 教授から医学部長に宛てた 2004 年 2 月 27 日付請負契約依頼書、同年 4 月 1 日付請負契約書、EBM センター長 P10 教授から医学部長に宛てた 2005 年 3 月 18 日付請負業務依頼書】）。

4.3.2.3. システム又は業者選定にあたっての武田薬品の関与

後述のとおり、当時、武田薬品の担当者であった P7 氏は、CASE-J 試験の終了後、2007 年に武田薬品を退職し、同年 4 月 1 日付で EBM センター研究員に着任した。その後、P7 氏は、「日本臨牀 2008 特別号 CASE-J — CASE-J Study の軌跡 —」という雑誌で、「Web を用いた大規模臨床試験システムについて」という題名の論文を執筆している。また、P11 教授、P12 教授及び P13 教授の監修に係る 2010 年発行の「CASE-J 物語」という書籍（先端医学社発行）17 頁において、P7 氏がシステム構築に関して実質上責任者となっており、C 社を採用することを決断したかのような記述が存する。

しかしながら、当委員会において確認できた当時の資料を見る限り、武田薬品の関与は、前述した諸会議に出席していたことと、前述した第1回DMS開発打ち合わせ会議での発言のほかは見当たらない（もっとも、諸会議の議事録において、参加者の誰が何を発言したのかまで記載されているのは、第1回DMS開発打ち合わせ会議の議事録のみであり、他の会議の議事録は発言者が特定されていないため、これらの会議において武田薬品の出席者が発言に加わった可能性は否定できない。）。

この点、当委員会のヒアリングにおいて、P7氏は、諸会議において、Web画面のレイアウト、項目間の関連性、チェック項目等について、意見を述べていたに過ぎない、と述べている。

4.4. CASE-J打ち合わせ会

2000年11月21日、京都大学と武田薬品の関係者が出席したCASE-J第1回打ち合わせ会が開催された（【2000年11月21日CASE-J第1回打ち合わせ会議事録（案）】）。京都大学側の出席者は、P1教授、P2教授、P3教授、P5教授、医学部事務部事務長、事務担当者1名であり、武田薬品の出席者は9名であった。P1教授の司会により、①EBMセンター設置②寄附講座③CASE-J試験のプロトコル作成及びCROとの連携等、④その他を議題として進められた。また、当日はP3教授からその作成に係る「CASE-J第1回打ち合わせ会CASE-Jプロジェクト1）プロトコル作成」と題する資料、事務長から「EBM共同研究センター規程（案）」、「寄附講座設置手続きの流れ」、「寄附講座について」及び「京都大学寄附講座及び寄附部門規程」が配布された。

まず①については、事務長からEBMセンター規程案を配布資料として説明がなされ、規程に関する質疑応答等がなされた。

次に②については、同事務長から引き続き説明を行い、アカデミックな人材を長期的に採用するため、武田薬品に寄附講座の検討を依頼した。この際、武田薬品側から、奨学寄附金と寄附講座の違いについて質問がなされたのに対して、京都大学側からは、武田薬品との関係では寄附講座であっても変わらず、アカデミックな人材を長期的に採用するには寄附講座が望ましいとの説明がなされた。

そして③については、P3教授からその作成に係る配布資料「CASE-J第1回打ち合わせ会CASE-Jプロジェクト1）プロトコル作成」に沿った説明がなされた。この配布資料では全部で5枚の内容のスライドからなるパワーポイントの資料で、内容の1枚目にCASE-J試験要項（11月2日案）について目的、内容が不明な点が多いこと、早急にプロトコルを固めて、EBM共同研究センターの臨床試験管理システムを（CROとの連携のもとで）設計したいこと、少人数で検討したいことが記載されており、2枚目に骨粗鬆症市販後臨床試験の例としてP3教授が別途参加している「OF Study」が挙げられ、4000名の患者が登録され、試験組織としてプロトコル作成委員会が設置されていることが紹介されており、3枚目で「OF Study」の組織図が紹介され、4枚目に「OF Study」のプロトコル作

成委員会の役割として試験計画書(案)、同意文書(案)等を作成することや、試験計画書、同意文書の改訂案を作成することがあり、臨床医3名、生物統計専門家1名、コーディネーターから構成されている旨の紹介がなされ、5枚目でCASE-J試験への提案として、少人数のプロトコル作成委員会を置き、プロトコル案を固め、運営委員会の承認を得ることや、同委員会の構成としては臨床医2~3名、生物統計専門家、EBM共同研究センタースタッフが考えられることが記載されていた(【「CASE-J第1回打ち合わせ会CASE-Jプロジェクト1」プロトコル作成」と題する資料】)。このようにP3教授からは、プロトコル作成委員会を設置する必要性につき説明がなされ、P1教授からは、プロトコル作成委員会を12月中に開催することを目指すことと、そのためには早急に臨床医を3名程選ぶ必要があり、運営組織には統計家が必要である旨も述べられた。また、CROとの連携については、P2教授から10月に開催した第1回京阪神データセンター懇談会の状況が報告され、武田薬品とCRO各社との話し合いの機会を設ける旨が説明された。

さらに④については、P3教授から、同教授がCASE-J試験とは別に参加している骨粗鬆症治療薬の市販後臨床試験「OF Study」のようにCASE-Jの組織図を示してほしいという要望が出され、またP1教授からは、CASE-Jの運営委員会及びプロトコル作成委員会の人選を武田薬品と検討して決めたいとの説明がなされた。

以上の説明の後、質疑応答に入り、「IRBをもたない病院施設が参加する際、その都度IRBに申請するのか?」という質問がなされ、それに対して「当該施設の上部IRB(その施設と関係の深い大学病院等のIRB)が許可したものは再度申請する必要はないが、そうでない場合はその施設の上部IRBにかける必要がある。」との回答がなされた(この質問者及び回答者は議事録(案)上からは不明であるが、質問者は武田薬品出席者、回答者は京都大学出席者であると推測される。)。また、「本研究のスポンサーは?」という質問に対して、「武田薬品工業ではない(武田側より明言された)。従ってP1教授がスポンサーである。よってP1教授がプロトコル作成、臨床試験管理等の責任を持つ。」との回答がなされている(この質問者及び回答者も、「武田側より明言された」という点を除き、議事録(案)には明記されてない。)

4.5. 研究実施体制

京都大学医の倫理委員会に提出された2001年7月17日版のプロトコルによれば、CASE-J試験の研究実施体制は次のとおりである。²⁰

4.5.1. 研究代表者

(試験の運営に責任を持ち、試験を円滑に推進するため、各委員会間の調整を行う。)

慶應義塾大学

内科

P11

²⁰ 以下の委員のうち、京都大学の研究者及びEBMセンターの関係者を除いては、殆どが日本高血圧学会の会員である。

4.5.2. 研究委託者²¹

京都大学 EBM 共同研究センター P1²²

4.5.3. 顧問

(試験の推進に関し、研究代表者に助言を与える)

福岡大学 名誉教授 P14

4.5.4. 運営委員会

(プロトコル、調査票、同意文書等を作成し、試験の運営及び管理を行う。試験の運営上必要な最終決定はすべて本委員会が行う。)

大阪大学	加齢医学	P12 (委員長)
札幌医科大学	第二内科	P15
獨協医科大学	循環器内科	P16
慶應義塾大学	内科	P11
東京大学	循環器内科	P17
東京大学	腎内分泌内科	P18
久留米大学	第三内科	P19
京都大学	臨床疫学	P1
京都大学	医療統計学	P3 ²³

4.5.5. 推進委員会

(試験参加者の登録を円滑に進めるため、運営委員会と参加施設との連絡にあたる)²⁴

旭川医科大学 第一内科 P20

²¹ 後に「研究責任者」という名称に変更されている。

²² 後に、P1 教授が京都大学から聖路加国際病院に異動し、研究責任者は京都大学疫学情報管理学 P47 教授に変更された。さらに、2005 年 10 月に P13 教授が EBM 共同研究センター長に就任したことに伴い、研究責任者は、P47 教授から P13 教授に変更された。P47 教授はその後、京都大学から名古屋大学に異動している。以下では京都大学研究者についてのみ、委員の構成が変更されたものを紹介している。

²³ 以上のほか、後に P47 教授が研究責任者と共に運営委員会委員にも就任した。また、後に EBM 共同研究センター長に P10 教授が就任したことに伴い、同教授が運営委員会委員に就任し、その後、P13 教授に同センター長が就任したことに伴い、P13 教授が運営委員会委員に就任している。

²⁴ 推進委員会の委員として北海道、東北、関東、中部、関西、中国、四国、九州及び沖縄と全国に幅広く所在する大学の委員が配置されているが、この理由は、CASE-J 試験においては、日本人のエビデンスを確立するという目的があるため、北海道から沖縄まで全国各地の医師が参加し、試験の対象者となる患者も全国から集められていたことによる（【P13 教授ヒアリング】）。

札幌医科大学	第二内科	P15
東北大学	第二内科	P21
東北厚生年金病院	内科	P22
福島県立医科大学	第三内科	P23
自治医科大学	循環器内科	P24
獨協医科大学	循環器内科	P16
千葉大学	循環病態医科学	P25
東京大学	循環器内科	P17
東京大学	腎内分泌内科	P18
慶應義塾大学	内科	P11
横浜船員保険病院	内科	P26
横浜市立大学	第二内科	P27
名古屋市立大学	第三内科	P28
岐阜大学	第二内科	P29
京都府立医科大学	第二内科	P30
京都大学	臨床病態医科学	P13
大阪大学	加齢医学	P12
愛媛大学	第二内科	P31
山口大学	第二内科	P32
久留米大学	第三内科	P19
宮崎医科大学	第一内科	P33
琉球大学	第三内科	P34

4.5.6. プロトコル作成委員会

(プロトコル案、調査票案、同意文書案等を作成する。プロトコル、同意文書等の改訂が必要となった場合には、運営委員会からの指示により、改定案を作成する。)

京都大学	臨床疫学	P1 (委員長)
慶應義塾大学	内科	P35
京都府立医科大学	第二内科	P36
大阪大学	加齢医学	P37
京都大学	薬剤疫学	P2
京都大学	医療統計学	P3

4.5.7. イベント評価委員会

(本委員会が定める「心血管系イベント評価基準」に基づき、薬剤群をマスクしたもとで心血管系イベントの評価を行う。)

日本海員掖済会門司病院	顧問	P38
慶應義塾大学	内科	P35
京都府立医科大学	内科	P36
大阪大学	加齢医学	P37

4.5.8. 試験統計家

(本試験の統計的側面に責任を持ち、「解析計画書」、「中間解析計画書」等を作成する。また、京都大学 EBM 共同研究センターにおける中間解析、最終解析を指示する。)

京都大学	医療統計学	P3
------	-------	----

4.5.9. 京都大学 EBM 共同研究センター

(各委員会開催の日程調整、準備、資料作成、参加施設や委員の経理に関する事務などの中央事務局機能を担う。患者登録や薬剤割付などの登録事務を行い、試験の進捗状況を把握して試験の質の管理・保証などのデータマネジメントを行う。試験の運営に問題が生じた場合には改善策を提示し、運営委員会の指示により実施する。)

京都大学 EBM 共同研究センター		
	センター長	P1 ²⁵
		P5 ²⁶
	事務長	P39
	(以下略)	²⁷ ²⁸ ²⁹

²⁵ その後、EBM 共同研究センター長は、P10 教授、さらに P13 教授に変更された。

²⁶ 2005 年 4 月時点のデータでは、P5 教授の氏名は記載されていない。

²⁷ 2004 年 1 月時点のデータでは、EBM 共同研究センターの次に、下記の記載が加わっている。

支援講座 (疫学研究情報管理学講座)	教授	P47
	助手	P72
	助手	P50

²⁸ 2005 年 4 月時点のデータでは、上記注の支援講座については、次の記載に変更されている。

疫学研究情報管理学	教授	P47
	助手	P49
健康解析学講座 (医療疫学)	講師	P50

²⁹ 2006 年 2 月時点のデータでは、上記注の記載は、次のとおりに変更されている。

疫学研究情報管理学	教授 (兼任)	P73
	助教授	P59
	助手	P49
健康解析学講座 (医療疫学)	講師	P50

4.6. 独立データモニタリング委員会

(第三者の立場から、プロトコルの科学的、倫理的妥当性について検討する。さらに、試験が適切に実施されているかどうかモニターし、必要な改善等を運営委員会に勧告するとともに、中間解析により安全性・有効性の観点から試験の継続が倫理的に問題であると判断された場合、試験の中止を研究代表者に勧告する。)

九州大学	名誉教授	P40 (委員長)
東京医科大学	第二内科	P41
大阪大学	臨床薬効解析学	P42
群馬大学	統計学	P43
シビル・プロネット関西	元判事	P44

4.7. プロトコル作成の経緯等

4.7.1. プロトコル作成委員会

2000年12月から2001年3月まで全8回のプロトコル作成委員会が開催された。

2000年12月19日に開催された第1回のCASE-Jプロトコル作成委員会は、P1教授、P3教授、P2教授、京都府立医科大学P36助教授、慶應義塾大学P35講師、大阪大学P37助教授、武田薬品担当者6名が出席した。配布資料は、CASE-J実施要綱(案)、Protocol Review Comment (P2教授)、CASE-J実施要綱(案)への質問とコメント(P3教授)などであった。まずはCASE-J実施要綱(案)に沿ってP1教授の司会で進行し、武田薬品出席者が実施要綱(案)を読み上げた後に検討がなされ、実施要綱(案)中の「研究の経過・目的」、「割付薬剤に関する事項」、「(対象患者の)選択基準」、「(対象患者の)除外基準」、「患者の同意」、「患者登録」、「投与量および投与方法」、「評価〔PROBE法にて評価〕」、「調査内容〔調査票のインプット内容〕」について加除修正がなされ変更することとされた(【2000年12月19日CASE-Jプロトコル作成委員会議事録】)。

2001年1月10日に開催された第2回のCASE-Jプロトコル作成委員会は、P1教授、P3教授、P2教授、P36助教授、P35講師、P37助教授、武田薬品担当者11名、D社担当者1名が出席した。配布資料は、「CASE-J実施要綱(案)Ver.2.0を改訂したVer.2.3であった。この配布資料について検討がなされ、「研究の経緯・目的」、「対象患者」、「(対象患者の)選択基準」、「患者の同意」、「研究デザイン」、「患者登録」、「観察期間」、「調査内容(調査票のインプット内容)」、「研究実施体制」などについて加除修正がなされ変更されることとなった(【2001年1月10日CASE-Jプロトコル作成委員会議事録(案)】)。

2001年1月22日に開催された第3回のCASE-Jプロトコル作成委員会は、P1教授(司会者)、P3教授、P2教授、P36助教授、P35講師、P37助教授、C社担当者2名、武田薬品担当者7名が出席した。配布資料は、「(前回の委員会から改訂された)CASE-J実施要綱(案)Ver.2.4」のほか、「CASE-Jサンプルサイズ設計の詳細」、「CASE-Jサンプルサイ

ズについて」であった。まずは P3 教授から「CASE-J サンプルサイズ設計の詳細」に沿って必要な対象者数について説明がなされ、その後 P1 教授の司会により「CASE-J 実施要綱（案）Ver.2.4」について検討がなされ、「研究の経緯・目的」、「研究対象薬剤」、「患者登録」、「薬剤割付」などの項目についてについて加除修正がなされ変更されることとなった（【2001年1月22日 CASE-J プロトコル作成委員会議事録】）。

2001年1月23日に開催された第4回の CASE-J プロトコル作成委員会（会議報告書には、「CASE-J プロトコル協議会」という名称で記載されている。）は、P1 教授、P11 教授、P12 教授、武田薬品担当者 15 名が出席した。その際、「患者登録除外基準」、「評価項目」について議論がなされた。また、この会議の会議報告書には、「本試験は大規模臨床試験であり、第一線の臨床現場の多くの医師と連絡を密にしなければ成らないが、人員的問題等を考慮すると臨床現場の医師と連絡を取りやすいメーカーMRの協力が要望される。対策としてこの度の被検薬であるカンデサルタンシレキセチルを販売する武田薬品工業株式会社に本試験研究代表責任者と研究委託者の名義にて協力依頼を要請することで対応することとする。」と記載されている（【2001年1月25日会議報告書】）。

2001年1月29日に開催された第5回の CASE-J プロトコル作成委員会は、P1 教授（司会者）、P3 教授、P2 教授、P36 助教授、P37 助教授、C 社担当者 3 名、武田薬品担当者 7 名が出席した。配布資料は、「(前回の委員会から改訂された)CASE-J 実施要綱(案)Ver.2.6」のほか、「6ヶ月毎調査票」、「症例登録票」であった。P1 教授の司会により「CASE-J 実施要綱（案）Ver.2.6」について検討がなされ、さらにその別紙となる CRF についても議論がなされ、実施要項（案）について「プロトコルの修正について」、「患者背景」の項目、プロトコルの表題の名称や、6ヶ月毎調査票、症例登録票、割付薬剤投与前調査票についても加除修正された変更されることになった（【2001年1月29日 CASE-J プロトコル作成委員会議事録】）。

その後も 2001年2月21日、同年2月27日、同年3月7日にプロトコル作成委員会が開催されたが、ここでは主として C 社から配布された「CASE REPORT FORM」について検討がなされている。

なお、以上のとおり、プロトコル作成委員会においては武田薬品担当者も出席しているが、議事録中ではどの部分が武田薬品の発言か明確ではない。この点、当委員会によるヒアリングにおいて、P7 氏は、プロトコルの作成にあたり、武田薬品が過去に実施した臨床試験のプロトコルを資料として提供したこと、プロトコル作成委員会において、武田薬品からは、プロプレスの有効性や安全性につき治験段階の結果を報告し、プロトコルの項目等の形式面について助言していたことを述べている。

4.7.2. 全プロトコル作成委員会

2001年3月24日、プロトコル作成委員会により作成されたプロトコル・CRF・患者同意書を全委員で検討するため、全委員プロトコル検討会が開催された。出席者は、研究代

表者 P11 教授、P12 教授、京都大学 EBM センター P1 教授、P3 教授、P2 教授、P5 教授、P13 教授のほか、運営委員会、推進委員会、プロトコル作成委員会、イベント評価委員会、独立データモニタリング委員会の委員 20 名、C 社担当者 3 名、B 社担当者 1 名、D 社担当者 1 名が出席した（武田薬品担当者は議事録には出席者に挙がっていない。）。

議事は、まず最初に P11 教授の挨拶がなされた後、①試験計画の経緯、実施手順の説明（P1 教授）、②実施計画書の検討（P35 講師）、③同意説明文書の検討（P1 教授）、④症例報告書（Web CRF）の説明（C 社担当者）、⑤データマネジメントの説明（B 社担当者）という順序で、P12 教授の司会により進められ、決定事項として、議事録には、「CRF、同意書に関しては大よそ合意であったが、プロトコルに関しては、選択基準、除外基準について様々な意見があった為、再度プロトコル作成委員会において検討される余地がある。」と記載されている。

この委員会では、P35 講師よりなされたプロトコル（案）について最も多く議論の時間が割かれた。この段階のプロトコル（案）は「2001 年 3 月 14 日 Ver.3.3」³⁰で、2000 年 10 月 19 日の「Ver.0」から 12 回の改訂を経てきた旨の記載がなされている。この際には、各委員より、「血圧以外のリスクがなくてもハイリスクとして基準に入るのか。」「選択基準のリスクに加齢の因子を加えては如何か。」「20 歳から 85 歳にランダム化した意味はあるのか。」「ランダム化を考慮すると年齢は区切らない方がよいのではないか。」「加齢をリスク因子に加えるとイベント発生率に違いはあるのか。」「選択基準の記載内容が曖昧ではないか。」「『観察期間』という記載を『調査期間』または『研究期間』としてはどうか。」「併用薬において中枢性の薬剤はどうなるのか。」「大動脈瘤は事象になるのか。」「選択基準の心電図の単位がタイプミスではないか。」「患者登録の臨床検査項目において LDH、ADL 等を計算式にするのか明確にしてほしい。」「非薬物療法について喫煙の再開はどうすればよいのか。」といった内容面、形式面両方にわたる数多くの質問、意見などが活発に出された。

P35 講師から CRF について、P1 教授から患者同意・説明文書について、C 社担当者より Web CRF について、B 社担当者より臨床試験管理システムについて、それぞれ説明がなされ、閉会した（【2001 年 3 月 24 日全委員プロトコル検討会議事録】）。

4.7.3. 第 1 回運営委員会

2001 年 5 月 29 日、P11 教授、P1 教授、P12 教授、P3 教授、久留米大学 P19 教授、札幌医科大学 P15 教授が出席し（【出席者リストデータ】）、第 1 回運営委員会が開催され、プ

³⁰ この段階のプロトコル（案）には別紙として「研究実施施設一覧」として、京都大学以外に、各委員の所属組織である、旭川医科大学、札幌医科大学、東北大学、東北厚生年金病院、福島医科大学、自治医科大学、獨協医科大学、千葉大学、東京大学、慶應義塾大学、横浜船員保険病院、横浜市立大学、名古屋市立大学、岐阜大学、京都府立医科大学、大阪大学、愛媛大学、山口大学、久留米大学、宮崎医科大学、琉球大学が挙げられているが、プロトコル 2005 年 4 月版では別紙は付されていない。

ロトコル（案）が「最終案」として確認された（【開催案内】等）。

4.7.4. 第1回イベント評価委員会

2001年6月23日、第1回イベント評価委員会が開催された。出席者は日本海員掖済会門司病院 P38 院長、P35 講師、P36 助教授、P37 助教授、P3 教授が出席のもと、心血管系イベント評価に必要な資料の確定を行った（【案内状、出席者一覧表データ、第1回独立データモニタリング委員会「CASE-J これまでの経過と今後の予定」と題する資料】）。

4.7.5. 第1回独立データモニタリング委員会

2001年7月11日、第1回独立データモニタリング委員会が開催された。出席者は、P3 教授、九州大学 P40 名誉教授（委員長）、大阪大学 P42 教授、群馬大学 P43 教授、シビル・プロネット P44 元判事であった。なお、議事要旨によれば、書記として EBM センターから事務局 2 名が参加している一方で、武田薬品の担当者は参加者に記載されていない。配布資料は、議事次第のほか、「CASE-J これまでの経過と今後の予定」と題する資料、CASE-J 独立データモニタリング委員会実施手順書（案）、CASE-J プロトコル（案）、同意説明文書・同意書（案）、CASE-J 説明会資料であった。

まず P3 教授から CASE-J の主な委員会の開催、決定事項、説明会の開催などについて、資料にもとづき報告がなされ、次に同教授より、独立データモニタリング委員会実施手順書（案）について説明がなされ、質疑応答の結果、この手順書（案）に修正がなされた。

次に、P3 教授から、CASE-J プロトコル（案）について、対象患者の選択基準、除外基準、登録方法、治療、評価項目、対象患者数など、また報告書（CRF）案について説明がなされた。これらに関して、委員長及び委員より複数の意見、質問ないし指摘がなされた。

次に P3 教授から同意説明文書及び同意書（案）について説明がなされた。これに対して、委員より、情報の取り扱いに関する説明について意見が出され、文章を追加することとなった。

以上の結果、実施手順書（案）と同意説明文書については、訂正を含めて条件付きで承認され、プロトコル（案）については、議論された複数の事項について運営委員会での検討を依頼することとし、運営委員会での検討結果を委員長に報告し、委員長の承認を得た段階で、プロトコル（案）についても最終的に独立データモニタリング委員会承認とすることとされた（【第1回独立データモニタリング委員会議事要旨】）。

CASE-J 試験の対象者である患者に対しては、担当医師から『「高血圧症に伴う血管系疾患の発症予防におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の比較試験（CASE-J）」へのご協力をお願い』と題する文書を交付し、試験の概要等について説明した上で、試験への協力を求め、同意を得た患者には同意書に署名してもらっていた。

当委員会のヒアリングにおいて、P3 教授は、2001 年当時、CASE-J 試験の患者説明文書のように詳細に記載されたものは、同教授が関与した「骨粗鬆症治療による骨折予防に関

する試験（OF スタディ）」と、OF スタディと同様に厚生省薬剤疫学的手法検討事業としてスタートした「腋下リンパ節転移陰性 high-risk 乳がん症例を対象としたテガフル・ウラシル配合剤（UFT）と CMF に関する術後補助療法無作為化比較試験（NSAS-BC）」のみであったと思われること、これらの説明文書は、現在の治験で標準的に用いられているもののひな形となったものであること、いずれの説明文書も、当時、別の国立病院で臨床研究コーディネータをしていた P45 氏が作成したこと、を説明している。

また P3 教授は、当委員会のヒアリングにおいて、CASE-J 試験における説明文書作成の経緯について、武田薬品からひな形や参考例の提示は無かったが、何か参考になるものがあれば作成しやすいと思い、2001 年 1 月頃に武田薬品の統計部門責任者にプロプレスの治験で用いた説明文書を見せて欲しいと依頼したこと、その理由は、当時の製薬企業の市販後部門が実施していた臨床試験は計画書も説明文書も参考になるようなものではなかったため、治験ではどのように説明していたのかを知りたかったことにあったこと、しかしながら、回答があったのは市販後調査部の担当者からで、現在市販後調査部で実施している再審査用のプロプレス市販後臨床試験の説明文書、というものが送られてきたこと、この説明文書は僅か A4 で 2 頁しかないものであったため、諦めて P45 氏にたたき台の作成を依頼し、これを P1 教授に見せて協議したところ、これをもとに作成することとなり、プロトコル作成委員会での検討を経たことを説明している。

その後、2001 年 3 月 24 日に開催された全委員プロトコル検討会では、P12 教授から、患者のプライバシーを厳守するという記載はあるが、逆に学会又は論文で発表する旨の記載がないので追加すべきではないか、という指摘がなされ、指摘のとおり追加することとされた（【全委員プロトコル検討会議事録】）。

2001 年 5 月 29 日に開催された第 1 回運営委員会では、患者に対する説明文書を含むプロトコル（案）が「最終案」として確認された。

2001 年 7 月 11 日に開催された第 1 回独立データモニタリング委員会では、試験結果を付随研究として利用することも説明しておいたほうが良い、との意見があり、「この試験が終了後した後に、お薬と臓器疾患の発症を抑える効果をさらに詳しく調べるためにあなたのデータを使わせていただきますが、その際にもあなたのお名前や個人を特定できる情報が使用されることはありません。」との文章を追加することとされた（【独立データモニタリング委員会議事録】）。

4.7.6. アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に関する記載

『「高血圧症に伴う心血管系疾患の発症予防におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の比較試験（CASE-J）」へのご協力のお願い』という表題の文書には、「患者さんへ」「1. 説明書について」という項目で、「この説明書は、血圧を下げる薬（降圧薬）2 種類（どちらもすでに世界中で、非常に多くの患者さんに使われています。）の治療効果を調べる臨床試験について説明したものです。」と記載されている。

そして、『『高血圧症に伴う心血管系疾患の発症予防におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の比較試験（CASE-J）』の説明文書』という表題の文書には、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬とに触れた文章として、次の記載が存する。

「1. この臨床試験の目的」の項目で、「この臨床試験は、作用のしかたが異なるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬およびカルシウム拮抗薬という2種類の降圧薬（どちらも、現在世界中で、非常に多くの患者さんに使われています）のどちらが脳や心臓、腎臓、大動脈といった心血管系疾患の発症を抑える効果が強いのかを調べることを目的としています。」と記載されている。

「3. 高血圧症の治療について」の項目で、「降圧薬のうち、現在は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬という血管拡張薬を中心にして、・・・最適な薬を1種類ないし複数の薬をさまざまに組み合わせて使うのが一般的です。」「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は、他の降圧薬と同程度かそれ以上に血圧を下げるのが証明されていて、外国に続いてわが国でも平成10年に厚生省（現在の厚生労働省）の承認を受けました。・・・カルシウム拮抗薬については、薬を飲んだ人たちでの心臓や脳の合併症が、全く薬を飲まない人に比べて31～42%減少したとの報告がなされています。そこで、私たちは、血圧を下げる効果が同程度かそれ以上であるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が、カルシウム拮抗薬に比較して、心血管系疾患の発症をどの程度抑えるのかについて詳しく調べたいと思い、この臨床試験を計画しました。」と記載されている。

「4. あなたに対する利益と将来の患者さんに対する利益について」の項目で、「カルシウム拮抗薬については心血管系の発症を減らすことがすでに証明されていますが、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬はカルシウム拮抗薬と同等かまたはそれ以上に血圧を下げることもわかっていますので、心血管系疾患の発症もカルシウム拮抗薬と同等かそれ以上に抑えられると予測されています。」と記載されている。

「5. 試験の内容」の項目で、「どちらがより優れた治療なのかを調べるのがこの臨床試験の目的ですから、現時点ではカンデサルタンとアムロジピンのどちらが良いかはわかりません。最終的な結果が出るのは2006年頃の予定ですが、もし試験の途中でどちらの治療が明らかに優れていることがわかったときには、その結果は担当医師を通じてお知らせします。」と記載されている。

なお、前記各記載のうち、「3. 高血圧症の治療について」の項目で、「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は、他の降圧薬と同程度かそれ以上に血圧を下げるのが証明されていて、外国に続いてわが国でも平成10年に厚生省（現在の厚生労働省）の承認を受けました。」という記載の意味において、P7氏は、当委員会でのヒアリングにおいて、治験の段階で同種同効薬であるロサルタンと比較した際の結果を示していると説明している。

4.8. 資金源について

説明文書には、武田薬品が CASE-J 試験の資金源に関して項目を立てて説明した記載は存しない。もっとも、「8. この臨床試験の責任者について」の項目で、「この臨床試験は、京都大学大学院医学研究科 EBM 共同研究センター（センター長 P1）が委託して行うものであり、研究代表者は P11（慶應大学医学部）です。」と記載されている。³¹

なお、P3 教授は、当委員会のヒアリングにおいて、CASE-J 試験は京都大学大学院医学研究科の委任経理金で実施したため、費用拠出者は京都大学大学院医学研究科に当たる旨、説明している。

4.9. 倫理委員会

4.9.1. 京都大学 医の倫理委員会

2001 年 8 月 2 日、P1 教授から医の倫理委員会に対し、「降圧薬（カンデサルタン シレキセチル、ベルシ酸アムロジピン）の心血管イベント発症率を指標としたランダム化比較試験」の実施申請書が提出された。³²実施申請書には、研究等の概要が記載され、プロトコル及び患者に対する説明文書が添付されていた。

医の倫理委員会には、京都大学医学研究科の教授のほか外部有識者が委員として参加しており、専門的な立場からの調査及び検討を実施するための専門小委員会も設けられていた。

P1 教授からの実施申請書の提出を受けて、医の倫理委員会の各委員から医の倫理委員会委員長宛てに意見書が提出されており、大半の委員からは「実施計画書に記載の内容から逸脱せず、ヘルシンキ宣言の趣旨を十分尊重して慎重に研究を実施して頂きたい。」との意見が出されていたが、登録患者の情報に関するセキュリティ措置につき条件を付した委員、臨床試験に関連した健康傷害の治療費用につき明記した方がよい、同意書と説明書の一体化が望ましい、説明した医師の署名又は記名及び捺印を求めた方がよいとした委員、試験の途中で、いずれかの治療や明らかに有用と判明した場合には 2005 年 12 月を待たずに試験を終了すべきとした委員もあった。

また、疫学・臨床研究専門小委員会からは、科学的及び倫理的な面から重大な問題はな
いとの見解が提出され、医薬品・技術専門小委員会からは、既に高血圧の治療を受けて安

³¹ この記述は、プロトコルの研究実施体制において、当初は「研究責任者」という名称ではなく、「研究委託者」と記載されていたこととも合致している。

³² 当委員会からの問い合わせに対し、京都大学大学院医学研究会・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会からは、当時はこのような研究プロトコル審査自体が義務付けられていない状況であり、資金源等の記載については明示を求めていなかったのが一般であったといえると回答した（【平成 26 年 12 月 2 日付京都大学大学院医学研究会・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会 報告書】）。

定している患者の薬を変更して研究に参加させることの必要性の検討、研究参加者への謝礼がないことの説明の追加につき指摘があったが、概ね問題ないとの見解が提出された。

同月 31 日、医の倫理委員会から P1 教授に対し、CASE-J 試験を承認する旨の指針書が出された。指針書には、倫理委員会からの意見として、既に高血圧の治療を受けて安定している患者の薬を変更して研究に参加させることの必要性の検討、研究参加者への謝礼がないことの説明の追加、登録患者の情報に関するセキュリティ措置、健康傷害の治療費用の明記、が記載されていた。

4.9.2. 他の施設の倫理委員会

CASE-J 試験に参加する医師において、参加にあたって、その所属する病院等の規則上、当該病院等の倫理委員会の承認が必要とされている場合には、その承認を得ることが必要とされていた。そのため、必要に応じて、CASE-J 試験参加医師において、その所属する病院等の倫理委員会から承認を得ていた。

なお、当委員会の調査では、これらの倫理委員会において、プロトコルや患者説明文書について疑義が指摘されていたり、そのような議論がなされていた形跡は見当たらなかった。

4.10. 試験参加医師の募集等

4.10.1. 試験参加医師の募集

前述のとおり、2001 年 1 月 23 日、P11 教授、P12 教授、P1 教授及び武田薬品の関係者が出席した第 4 回プロトコル作成委員会（プロトコル協議会）において、CASE-J 試験は大規模臨床試験であり、第一線の臨床現場の多くの医師と連絡を密にしなければならないが、人員の問題等を考慮すると、臨床現場の医師と連絡を密にとりやすいメーカーMR の協力が要望されるということになり、プロブレスを販売する武田薬品に CASE-J 試験研究代表者と研究委託者の名義で協力依頼を要請することで対応することとされた（【2001 年 1 月 25 日会議報告書】）。

これに関し、当委員会のヒアリングにおいて、P1 教授は、武田薬品から試験参加医師候補者の紹介を受けていたが、試験データの客観性は京都大学が担保する以上、当時はこれで問題がないと判断していた旨、述べている。

4.10.2. 各地区プロトコル説明会

2001 年 6 月から 12 月にかけて、各地区プロトコル説明会が開催された。

日付	場所	司会	演者
2001 年 6 月 2 日	東京	P11 教授	P1 教授、P35 講師、C 社担当者
2001 年 6 月 30 日	大阪	P12 教授	P1 教授、P37 助教授、C 社担当者

2001年7月6日	横浜	横浜船員保険病院 P26 院長	P1 教授、C 社担当者
2001年7月20日	大阪	京都府立医科大学 P30 教授	P1 教授、P36 助教授、C 社担当者
2001年7月24日	岐阜	岐阜大学 P29 教授	岐阜大学 P46 助教授、試験参加医師 ³³ 、 C 社担当者ほか
2001年7月28日	東京	P11 教授	P1 教授、P35 講師、C 社担当者
2001年8月28日	岐阜	P29 教授	P46 助教授、試験参加医師、C 社担当者
2001年12月15日	神戸	試験参加医師	P1 教授、C 社担当者

これらの会場費を始め開催に要する費用は、京都大学 EBM センターにおいて負担した（【EBM センター2003 年度収支決算書】）。

各説明会においては、各委員よりプロトコル、CRF の説明がなされた後、C 社担当者より Web CRF の説明がなされ、最後に CASE-J 試験に参加する意向等の有無を問うアンケートが配布された。

各説明会においては、EBM センターの CRC が中心になって事前準備、当日の手配等の事務作業を実施しているが、EBM センターの CRC が残っていた電子データファイルの中には、武田薬品担当者等との役割分担を明記しているものもあり、武田薬品が CRC の作業の一部を支援していた形跡が窺える。

4.10.3. パソコンのセットアップ等

CASE-J 試験では Web を利用した登録システムを採用していたため、希望する試験参加医師に対してパソコンが貸与されていた。

試験参加医師に対するパソコンの配布は、日本高血圧学会から依頼を受けた C 社が主に行っていた（【京大病院による P7 氏ヒアリング】）。

EBM センターの CRC が、C 社担当者や武田薬品の担当者らと共に試験参加医師を訪問し、配布パソコンを使った Web 登録作業の説明、確認、デモンストレーション、セットアップ補助作業、配布パソコンの不具合確認などを実施していた（【EBM センターCRC による訪問記録（CASE REPORT）】）。

EBM センターから武田薬品の MR に対し、配布パソコンのセットアップ等を依頼した形跡は見当たらなかった。

³³ 資料上は CASE-J 試験の委員でない医師の実名で記入しているものがあったが、試験参加医師であると考えられる。以下、この表で「試験参加医師」と記載している箇所も同様である。

4.11. 症例登録開始

2001年9月、症例登録が開始された（【EBM ニュースレターvol.1】）。

4.12. 症例登録推進活動

4.12.1. 進捗状況説明会

症例登録を開始したにもかかわらず、一例も症例登録しない医師がいたため（【P1 教授ヒアリング】）、2002年度、EBM センターは以下のとおり各地区進捗状況説明会を開催した（11回）。各地区進捗状況説明会の会場費用は EBM センターが負担した（【平成14年度 EBM センター収支決算書】）。

日付	場所	司会	演者
2002年4月4日	岐阜	P29 教授	P46 助教授、P47 教授、試験参加医師 ³⁴ 、
2002年6月1日	大阪	P12 教授	P1 教授、P37 助教授
2002年7月4日	京都	P30 教授	P1 教授、P13 教授、P36 助教授
2002年7月6日	東京	P11 教授	P1 教授、獨協医科大学 P16 教授
2002年7月22日	横浜	試験参加医師	P47 教授、P26 院長
2002年9月11日	三河		P47 教授
2002年9月12日	三河		P47 教授
2002年9月18日	神戸	試験参加医師	P1 教授、神戸大学医学部付属病院 P48 助教授
2002年9月18日	徳島	P50 講師（P1 教授の代理）	P8 氏、EBM センタースタッフ
2002年9月25日	厚木		P1 教授
2002年10月8日	岐阜	P29 教授	P1 教授、P46 助教授、試験参加医師

4.12.2. 試験参加医師への働きかけ

2002年7月から8月にかけて、CASE-J 試験の各地区の推進委員会委員から当該地区の試験参加医師に対し、「CASE-J 症例登録のお願い」と題する文書を出したほか、同年9月24日には、EBM センター長である P1 教授からも試験参加医師に対して同様の文書を出した。

EBM センターの CRC も CASE-J 試験参加医師のもとを訪問して症例登録の依頼や調査票の回収等をしており、2002年7月以降の訪問記録（CASE REPORT）によると、北海道

³⁴ 資料上は CASE-J 試験の委員でない医師の実名で記入しているものがあったが、試験参加医師であると考えられる。以下、この表で「試験参加医師」と記載している箇所も同様である。

から沖縄まで全国各地の試験参加医師のもとを合計 132 回訪問していた。うち 7 回は未回収調査票の督促などの用件で P47 教授も同行していた。また、合計 132 回のうち 56 回に武田薬品の社員が医師の紹介、CRC の補助等のために同行していた。2002 年から 2003 年初め頃までは大半のケースで武田薬品の社員が同行していたが、次第に武田薬品の社員が同行するケースは減少し、2005 年以降に武田薬品の社員が同行したケースは見当たらなかった。

4.12.3. 適合患者の選択

2002 年 9 月、EBM センターの CRC が、武田薬品の MR らと共に試験参加医師の病院を訪問し、医師の同意のもと、2000 名以上の患者のカルテを閲覧し、CASE-J 試験の対象患者への該当性を確認して抽出する作業を実施したことがあった。

4.12.4. 症例登録

4.12.5. 症例登録の方法等

試験参加医師が EBM センターに CRF を提出する方法としては、①貸与されたパソコン等に入力してインターネットを通じて送信する方法（以下「Web 送信方法」という。）と、②EBM センターにファクシミリ送信する方法（以下「ファクシミリ送信方法」という。）のいずれかであった。ファクシミリ送信方法においては、EBM センターの CRC が試験参加医師から受信したファクシミリの記入内容を EBM センター内でデータ入力していた。

なお、CASE-J 試験では、試験参加医師（実登録医師）526 名のうち、Web 送信方法を選択していたのは 360 名（68.4%）、ファクシミリ送信方法を選択したのは 166 名（31.6%）であった（【P49「CASE-J の参加医師について－誰が参加し、なぜ参加したのか？－」日本臨牀 2008 特別号「CASE-J－CASE-J Study の軌跡－】）。³⁵

次に、これらの方法別に、武田薬品の関係者等がデータを改ざんし得る機会についていうと、Web 送信方法の場合には、①データ入力段階と、②送信後の段階が考えられる。他方で、ファクシミリ送信方法の場合には、①ファクシミリへの記入段階、②記入後送信までの段階及び③送信後 EBM センターにおけるデータ入力までの段階が考えられる（データ入力後については、Web 送信方法の②送信後の段階と同様に考えられる。）。

4.12.6. 改ざんの形跡の有無

まず、Web 送信方法を選択した場合のうち、①データ入力段階においては、医師固有の ID 等が必要になるところ、武田薬品にはかかる情報は付与されておらず、武田薬品関係者が医師に無断でデータ入力操作を行ったことを窺わせる特段の形跡は見当たらなかった。

³⁵ この論文では、登録医師 603 名のうち、実登録が 526 名、引継ぎが 77 名と記載されている。

また、②送信後の段階においても、武田薬品においてはデータへのアクセス権限は付与されておらず、そのような行為がなされたことを窺わせる特段の形跡は見当たらなかった。

他方で、ファクシミリ送信方法を選択した場合のうち、③ファクシミリ送信後 EBM センターにおけるデータ入力段階については、当委員会における当時の EBM センターの CRC へのヒアリング等の調査によれば、武田薬品関係者が、EBM センター内やその他の場所でデータ入力操作を行っていたことを窺わせる特段の形跡は見当たらなかった。

しかしながら、ファクシミリ送信方法のうち、①ファクシミリ記入段階及び②記入後送信段階においては、京大病院による調査の結果、次の問題が存することが判明した。

すなわち、京大病院による調査の結果、試験参加医師を記入者として EBM センターに送信されたファクシミリ全 1518 症例中 130 通³⁶（実登録医師 22 名）について、武田薬品の主として名古屋地区及び四国地区の営業所から送信された履歴が送信用紙に印字されているものが存することが判明した（他の地区からはこのような送信履歴が残されているものは見当たらなかった。）。これらについては、いずれも提出された医師名で発信されたものであった。

この点について、京大病院では調査を行い、次のとおりの結果を得た。

（1）記載内容の確認

京大病院において、これらのファクシミリを確認したところ、一旦は記載されていた数値が削除され、別の数値に修正された形跡が不自然に残っていると、選択されたチェック項目が削除され別の項目が選択されている形跡が不自然に残っているなど、改ざんを窺わせる特段の形跡は見当たらなかった。

（2）筆跡確認

京大病院において、これらのファクシミリを確認したところ、記入名義となっていた医師ごとに、その筆跡は相当異なっており、特定の武田薬品関係者等が複数の医師の CRF をまとめて記入していたことは窺われなかった。

（3）試験参加医師への聞き取り調査

京大病院から、前記ファクシミリの CRF の記入名義人となっていた試験参加医師に電話等による聞き取り調査を行った結果、15 名の医師から、武田薬品の担当者に送信してもらったことがあったかも知れないが、自ら CRF を作成していたものであり、武田薬品の担当者に作成させることはしなかった旨の回答を得た。

このような調査結果を踏まえ、京大病院においては、武田薬品の MR などの関係者が試験参加医師からの依頼により、医師が作成した CRF を医師に代わって EBM センターに送信したものであり、武田薬品の MR などの関係者が、当初の記入段階や、記入後ファクシ

³⁶武田薬品の主として名古屋地区及び四国地区の営業所から送信された履歴が送信用紙に印字されているファクシミリの対象となった症例数は 176 件あったが、同意書の送信など、明らかに解析データに関係がないものを除外すると、130 症例となった。

ミリ送信までの段階で、自社に有利にデータを改ざんしたとは認められない、と判断する調査結果を出している。

4.13. 各種委員会の開催

2002年1月28日、イベント評価委員会が開催され、①Webを用いたイベント評価システムの説明②イベント評価手順の協議が行われた。

2002年8月27日、第2回独立データモニタリング委員会が開催され、進捗状況説明、これまでの重篤な有害事象およびイベントの報告がなされた。

2002年10月12日、イベント評価委員会が開催され、①現況報告②発現イベントの最終確認③イベント評価手順・システム④イベント評価基準について協議された。

4.14. 症例登録終了等

2002年12月に症例登録期間が終了し、4728例の症例登録がなされた（【EBM ニュースレターvol.4】）。

以後、2003年1月から2005年12月末日までの間は、CASE-J試験症例追跡調査期間とされた。

4.15. パソコンの回収

前述のとおり、CASE-J試験ではWebを利用した登録システムを採用していたため、希望する試験参加医師に対してパソコンが貸与されていた。

EBMセンターは、2003年1月、パソコンを貸与されていたにもかかわらず、一例も症例登録しなかった医師に対して配布パソコンの返却を求め、パソコンの回収作業を開始した。パソコンの回収は、医師からパソコンをQ社に送付してもらう方法で行うこととされた（【P11教授及びP1教授の連名による2003年1月15日付CASE-J試験参加医師に対する文書】）。パソコンの回収の作業をEBMセンターから武田薬品のMRに依頼した事実は確認できなかった。

4.16. 中間解析

2004年8月11日、第3回独立データモニタリング委員会が開催され、P1教授から進捗状況報告、解析対象集団についての提案、ベースライン集計の報告がなされた後、P50講師から中間解析結果が報告された。安全性の観点から試験継続の可否が審議され、試験の継続が承認された（【第3回独立データモニタリング委員会議事要旨、EBM ニュースレターvol.7】）。

4.17. 第27回日本高血圧学会（JSH2004）

2004年10月に開催された第27回日本高血圧学会において、P12教授は、CASE-J試験

の現況について報告した（【EBM ニュースレターvol.7】）。

4.18. CASE-J 研究会設立

日本高血圧学会が事務局を委託していた K センターが破産したため、CASE-J 試験に関しては日本高血圧学会から独立して新たに「CASE-J 研究会」（代表世話人：P11 教授）が設立された（【CASE-J 物語、EBM ニュースレターvol.7】）。2004 年 11 月 1 日、CASE-J 研究会と G 社は、CASE-J 研究会から G 社に対し、研究会事務局業務（会計業務及び庶務業務）を委託する内容の業務委託契約書を締結した。

4.19. 統計解析計画書

4.19.1. VALUE 試験の結果公表

2004 年 6 月、ノバルティスファーマ株式会社により、VALUE 試験の結果が公表された。同社のプレスリリース³⁷には、次の記載がある。「ノバルティス は本日、パリで開催された欧州高血圧学会において、大規模臨床試験「VALUE（Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial）は前向き二重盲検無作為化実薬対照比較試験で、脳卒中、冠状動脈性心疾患などの合併症、あるいは糖尿病などのリスクファクターを有する高血圧症患者 15,245 名を対象に、ディオバン（バルサルタン）を基本とした治療群（ディオバン群）とアムロジピンを基本とした治療群（アムロジピン群）に分けてその効果を比較調査した試験で、31 ヶ国、934 施設が参加して実施されました。」「これら二つの薬剤投与群においては、主要評価項目である心血管イベントによる死亡率と発症率には差がないことが確認されました」「ディオバン群はアムロジピン群との比較で糖尿病の発症を 23%減少させました」

4.19.2. 第 3 回運営委員会開催前の状況

JD 報告書 22 頁には、「2004 年 12 月、CASE-J 担当者が、D 教授と面談した際、CASE-J 試験における今後のデータマネジメントや解析業務担当について尋ねたところ、D 教授は、実際の解析については、以前 D 教授のもとで助手をしていた F 講師に依頼する予定である旨及び解析等について D 教授を通してくれれば協力する旨を回答した。武田薬品が、統計解析計画等について武田薬品なりに考えているところがある旨説明したところ、D 教授は、武田薬品の統計解析計画を見せてほしい旨を述べた。」と記載されている。

この点、P47 教授は、当委員会のヒアリングにおいて、武田薬品からの提案の有無について明確に述べていないが、P50 講師が講師という立場上、独断で決定することはあり得

³⁷ <http://www.novartis.co.jp/news/2004/pr040615.pdf>

ないことであり、上司である教授が最終的に決定した旨、述べている。

P7氏は、当委員会のヒアリングにおいて、明確な記憶はないものの、前記記載のやり取りがなされた可能性はあること、武田薬品が見たいと考えている解析項目を記載した簡単なリストを作成していたこと、ただし、その解析項目は誰が作成しても同様なものになるであろうものであったこと、第3回運営委員会の前に会議又は打ち合わせの際に統計解析計画書（案）を目にしていたこと、を述べている。

P8氏は、京大病院のヒアリングにおいて、糖尿病の新規発症を追加解析項目に加えることについて「当初のプロトコルにはなかったが、VALUE試験の結果に基づき、武田側から提案した。ただ、武田が言わなくても項目に入るものだと思っていた」こと、統計解析計画書に関する働きかけについて、「A4の用紙2, 3枚のもので提案書を渡した。誰に渡したかまでは覚えていない。項目を挙げたもので1回だけ。」であること、を述べている。

P50講師は、当委員会のヒアリングにおいて、VALUE試験の結果を受けてP47教授から糖尿病を含む複数の解析項目を含む統計解析計画書案の作成を指示されたこと、武田薬品からP50講師に対して直接、要望が出されたことはないこと、を述べている。

4.19.2.1. 第3回運営委員会

2005年5月28日、第3回運営委員会が開催された（【第3回CASE-J運営委員会 議事要旨】）。議事要旨には、出席者として、次のとおり記載されている。

記

- 出席者 研究代表者 慶應義塾大学 P11
- 運営委員会委員長 大阪大学 P12
- 運営委員 獨協医科大学 P16、聖路加国際病院 P1、
札幌医科大学 P15
- 試験統計家・運営委員 京都大学 P3
- 研究責任者 京都大学 P47
- 解析担当者 京都大学 P50、P49
- スタッフおよびオブザーバー
 - <C社> P51、P52
 - <CASE-J事務局> P53、P78、P54
 - <武田薬品工業株式会社> P7、P8
 - <京都大学EBMセンター> P55、P56、P57、P58

また、上記議事要旨によると、配布資料として、「1. 現状並びに今後の予定、2. CASE-J解析計画全体方針、3. CASE-J解析計画（案）、4. VALUE試験結果、5. CASE-J統計解析計画書（案）、6. CASE-J出力計画書」が挙げられている。

このCASE-J統計解析計画書（案）には、副次解析の項目に続く「その他の有効性の解

析」の項目で「糖尿病および高脂血症新規発症率」の項目が置かれており、その中で、糖尿病の解析内容について「糖尿病新規発症例について、治療群間のオッズ比およびオッズ比の 95%信頼区間を求める。」と記載され、また定義について「【糖尿病新規発症例】登録時の合併症に糖尿病が無い患者において、試験開始後(6ヶ月後調査票以降)での『抗糖尿病薬』投与の記載が1度以上あれば糖尿病新規発症例とする(投与期間は問わない)。あるいは、登録時の合併症に糖尿病が無い患者において、有害事象として『糖尿病』の記載があれば糖尿病新規発症例とする。」と記載されている。

議事要旨には、「P12 委員長の挨拶があり、出席者自己紹介の後、P12 委員長の進行で議事に入る。」との記載の後に、「1. 現況ならびに今後の予定」と「2. 解析方針案について」が主な議題として取り上げられている。

「1. 現況ならびに今後の予定」については、まず P47 教授から、CASE-J 試験の現状並びに今後の予定について資料に基づき説明がなされ、質疑応答がなされた。

続いて「2. 解析方針案について」については、P3 教授及び P50 講師から解析方針案の説明がなされた。議事要旨には、「P3 先生からプロトコルに記載された解析対象集団や主要評価項目、副次評価項目などについて、資料にもとづき説明があった。続いて、P50 先生から詳しい解析計画(案)について、VALUE 試験の結果イメージと CASE-J 試験の結果イメージとを比較しながら説明があった。」とあり、その後質疑応答がなされた旨、記載されている。

質疑応答の中で、糖尿病の新規発症について議論がなされており、議事要旨によれば、「血糖値を指標に糖尿病の新規発症をとれないか(空腹時血糖 126mg/dl、随時血糖 200mg/dl、HbA1c5.8 か 6.5 等の糖尿病診断基準を用いる)」(注：質問者名の記載はないが、後述の反訳結果によれば、P12 教授が該当する発言をしている。)という質問に対して、「データをみて、血糖値によって糖尿病の発症が確認可能かを検討します(P3 先生)」と回答され、さらに「New onset Diabetes という表現は当てはまらない(P15 先生)」という質問に対して、「抗糖尿病の新規投与に変更するのが適当(P12 先生)」と回答されたことが記載されている。

この運営委員会については、録音の反訳結果が残されている。これを確認すると、P50 講師は解析方針案の説明にあたり、VALUE 試験で示されたスライドのパワーポイントと CASE-J の解析計画案のスライドのパワーポイントを並射しながら説明し、糖尿病に関しては、「糖尿病の新規発症ということをバリューで解析をしておりますけれども、CASE-J でもそのような解析にトライしたいというふうに考えております。イベントをチェックしているわけではないわけですが、CASE-J に入りまして糖尿病薬を新たに併用開始したというのをイベントと考えまして、ニューオンセットというふうに転記してその解析をやろうというふうに考えております。」と述べている。

以上のとおり、この運営委員会では、「糖尿病および高脂血症新規発症率」を解析項目に追加することを前提に議論されており、これを追加しない方向での議論がなされた形跡は

見当たらない。

なお、質疑応答では、糖尿病の新規発症の他にも様々な議論がなされている。各運営委員から、追加解析項目関連だけでも、登録時年齢を層別にした収縮期血圧の解析、降圧剤を複数使用した影響についての解析、両試験薬剤の薬価を考慮した費用対効果についての解析、降圧目標に達していない症例について注意文書を自動的に配信した時期の前後での血圧値を指標にした効果測定、高脂血症の新規発症の基準としてのコレステロール値の利用可能性などについて提案があり、議論されている。

なお、議事要旨や反訳結果によると、P12 教授が進行役を務めている。武田薬品の出席者が進行役を務めていた形跡は認められず、また、武田薬品の出席者や、その他のオブザーバー及びスタッフが発言した形跡も認められない。P7 氏は、当委員会のヒアリングにおいて、自身は進行役を務めておらず、単なるオブザーバーであったと述べている。

4.19.3. 第 3 回運営委員会直後の状況

J D 報告書 23 頁には、「Y 氏及び Z 氏は、第 3 回運営委員会が終了してから 1 時間後に F 講師と面談し、武田薬品が提案した追加解析項目が統計解析計画書（案）に可能な限り盛り込まれていることを確認した。」と記載されている。

この点について、P47 教授は、京大病院のヒアリングにおいて、統計解析計画書が完成したので武田薬品に見せてあげるように P50 講師に伝えた旨、述べている（【京大病院による P47 教授ヒアリング】）。

P50 講師は、当委員会のヒアリングにおいて、記憶が定かではないが P47 教授の指示で面談をした可能性があること、会話の内容については記憶がないこと、いずれにせよ糖尿病の追加は VALUE で既に実施されており、武田薬品からの要望の有無にかかわらず追加解析対象項目に加えたであろう項目であったことを、述べている。

他方で P7 氏は、当委員会のヒアリングにおいて、P50 講師と運営委員会終了後に面談したのは事実であること、その面談の際には各運営委員から出された追加解析に関する様々な議論への対応を打ち合わせた旨、述べている。

これに対し、P8 氏は、京大病院のヒアリングにおいて、第 3 回運営委員会の後に P50 講師と面談した記憶はなく、同講師と殆ど会った記憶がない旨を述べている。

4.19.4. 統計解析計画書（案）の改訂

統計解析計画書（案）は、その後、P49 助手により、P47 教授及び P3 教授らとの打ち合わせ等の上、2005 年 8 月以降、数回にわたり、改訂された（【P49 助手の統計解析計画書（案）電子データ】）。

4.19.5. P50 講師に対する寄附金

2005 年 6 月 23 日、京都大学医学研究科医学教授会において、武田薬品から「臨床試験

と疫学調査における生物統計研究支援のため」(担当教員：P50 講師) という目的で、100 万円の寄附金を受けることが承認された。

武田薬品から P50 講師に寄附金が提供されたのは、CASE-J 試験の統計解析の実務を P49 助手が担当することになったが、P49 助手は若手で P50 講師のサポートを得る必要があったところ、既に P50 講師は寄附講座から医療疫学講座へ異動してしまっていたため、武田薬品から P50 講師に対する寄附金を提供してもらった方が CASE-J 試験の統計解析の実務に関する P50 講師のサポートを得やすい旨、P47 教授から武田薬品に対して説明したためであった (【当委員会による P47 教授ヒアリング】)。

また P47 教授は、京大病院のヒアリングにおいて、P50 講師が上記の異動をした後も研究費が無く気の毒であったので武田薬品に話をして 2 年間寄附金を入れてくれるように頼んだが、そのことは P50 講師も知らない旨、述べている。

2006 年 9 月 28 日にも、教授会において、武田薬品から「高血圧領域における疫学研究の支援のため」(担当教員：P50 講師) という目的で、100 万円の寄附金を受けることが承認されたが、同年 11 月 1 日付で P50 講師が名古屋大学に転出したため、同人の申し出により、寄付金のプロジェクト名称が「医療疫学助成金」から EBM 共同研究センター奨学金に、研究担当者が P50 講師から P13 教授に変更されている (【P13 教授作成の平成 18 年 12 月 6 日付「寄附金のプロジェクト名称等変更願】)。

4.20. 第 28 回日本高血圧学会(JSH2005)

2005 年 9 月に開催された第 28 回日本高血圧学会において、P12 教授は、CASE-J 試験の現況について報告した (【EBM ニュースレターvol.9】)。

4.21. 症例追跡期間終了

2005 年 12 月 31 日、症例追跡調査期間が終了した (【EBM ニュースレターvol.9】)。

4.22. 武田薬品からの 5000 万円の寄附金

2006 年 3 月 8 日、武田薬品から京都大学に対して「我が国における EBM の推進・強化のため医学研究科 EBM 共同研究センターを助成する」という目的で、5000 万円の寄附金申込がなされ、同月 9 日、医学部学科長会において承認された (【寄附金申込書、武田薬品からの寄附金受入状況データ】)。

4.23. データ収集の完了及びその後の状況

4.23.1. データ収集の完了

2006 年 6 月末日、データ収集が完了した (【EBM ニュースレターvol.10】)。

4.23.2. 広報活動への承諾文書

武田薬品は、CASE-J 研究に関する広報活動につき提案し、CASE-J 運営幹部会における審議の結果、2006 年 7 月 3 日、P11 教授、P12 教授及び P13 教授は、連名で、「CASE-J の広報活動承諾の件」と題する文書を武田薬品に提出した。上記文書には、「本試験の主旨を十分に理解し、公平かつ正確に、そして、迅速に、多くの医療従事者に対し情報活動されることを期待致します。」との記載があった。

この趣旨について、P13 教授は、当委員会のヒアリングにおいて、当時、我々は、日本人を対象にした EBM 研究の不足が指摘されていたため、CASE-J 試験の結果が発表された後には、正しい、公平な広報活動は日本人のエビデンスとして必要で有用であると考えていた旨、述べている。

4.23.3. イベント評価委員会の開催（患者背景の開示）

2006 年 7 月 24 日、イベント評価委員会が開催された。

その出席者は、P38 院長、P36 助教授、P37 助教授、P35 講師、P59 助教授、P49 助手のほか、武田薬品からは P7 氏、P8 氏が参加し、他に CASE-J 研究会事務局を務める G 社から P54 氏、EBM センター CRC であった。

この会議の議題は、①CASE-J 現状報告ならびに今後の予定、②イベント評価委員会 判定結果の報告、③評価判定の再確認、④未掲題症例の評価判定、⑤未判定例の評価判定であり、配布資料は、①患者背景、②今後の予定、③国際高血圧学会発表スケジュール、④同学会発表抄録一覧、⑤被験者の内訳・心血管系イベント一覧、⑥評価判定の再確認・未掲題症例一覧、⑦未判定症例一覧であった（【CASE-J 試験イベント評価委員会 議事録要旨】）。

上記配布資料①の患者背景には、「総症例数」の項目には、カンデサルタン群が 2354 症例、アムロジピン群が 2349 症例と記載されていた。

また、「心血管リスク（臓器別）」及び「心血管リスク（詳細）」と記載された項目が存した。「心血管リスク（臓器別）」という項目中の一つに「糖尿病」の症例数として記載されている箇所があり、また「心血管リスク（詳細）」という項目中に「Ⅱ型糖尿病」の症例数として記載された箇所があり、この「糖尿病」と「Ⅱ型糖尿病」の症例数はそれぞれ同じ数（カンデサルタン群 1011 症例、アムロジピン群 1007 症例）と記載されていた。

したがって、この資料を見れば、対象患者の登録時において「心血管リスク」に「Ⅱ型糖尿病」の症例を記載していなかった症例数（カンデサルタン群においては、総症例数 2354 症例から「Ⅱ型糖尿病」1011 症例を控除した 1343 症例、アムロジピン群においては、総症例数 2349 症例から「Ⅱ型糖尿病」1007 症例を控除した 1342 症例）を把握できる状況にあった。

4.23.4. 機密保持契約書の締結

2006年8月1日、CASE-J研究会は、①武田薬品の医薬営業本部医薬学術部②武田薬品医薬開発本部日本開発センター③武田薬品医薬営業本部マーケティング部④京都大学EBMセンター⑤C社のそれぞれと、CASE-J試験における解析結果に関する機密保持確認書を締結した。

4.23.5. 仮解析結果

2006年8月22日、P49助手は、P13教授及びP59助教授に対して、仮解析結果を伝えた（【当委員会によるP49助手へのヒアリング、P59助教授へのヒアリング、P49助手提出の電子データ】）。その際にP7氏その他武田薬品の担当者が同席していたか否かについて、P49助手はそのような記憶がない旨述べているが、P7氏はこれに出席して仮解析結果を伝えられた旨述べている（【当委員会によるP49助手、P7氏へのヒアリング】）。

4.24. 糖尿病新規発症割合の算出基準の変更について

4.24.1. プロトコルにおける糖尿病の位置付け

CASE-Jは、我が国における高リスク高血圧患者での心血管系イベントの発生を指標に、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬カンデサルタン シレキセチルとカルシウム拮抗薬ベシル酸アムロジピンの有効性を比較検証する目的で計画されたものである（【プロトコル「1. 研究の経緯・目的」】）。

対象患者は、以下の選択基準を満たす、JSH2000³⁸に基づく高リスク本態性高血圧患者とされており、選択基準として、以下の1)～4)の条件をすべて満たす患者を対象とするものとされている。

記

1)～3) (略)

4) 下記の心血管系リスク因子を1つ以上有する。

(1) (略)

(2) II型糖尿病（同意日前3ヵ月以内の空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、随時血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、HbA1c $\geq 6.5\%$ 、75gOGTTで2時間後の血糖値が 200mg/dL 以上、のいずれかの所見を有するか、または血糖降下薬ないしインスリンによる治療を受けている患者）

(3)～(6) (略)

また、除外基準として、次の事項が挙げられている。

1) (略)

³⁸ 日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2000年版

- 2) I型糖尿病の患者
- 3) ～14) (略)

4.24.2. CRFにおける糖尿病の位置付け

4.24.2.1. 対象患者登録時点

CRFには、対象患者の登録時に提出するものとして、症例登録票①と②が1枚ずつ用意されている。

症例登録票①には、心血管系リスク因子として、前述したプロトコルの選択基準4)の(1)から(6)と同じ項目が挙げられている。糖尿病についても、プロトコルと同様、「糖尿病
 II型糖尿病 (空腹時血糖^{*2}≥126mg/dL、随時血糖^{*2}≥200mg/dL、HbA1c^{*2}≥6.5%、75gOGTTで2時間後の血糖値^{*2}≥200mg/dL、以上のいずれかの所見を有する、または血糖降下薬ないしインスリンによる治療を受けている) (*2: 同意日前3ヶ月以内)」という項目が挙げられている。

また、「除外基準のチェック」として、前述したプロトコルの除外基準とほぼ同様の項目が挙げられており、プロトコルと同様、「I型糖尿病の患者」もその一つに挙げられている。そして次頁の症例登録票②では、患者背景として、身長・体重、高血圧を指摘された時期、割付薬投与前使用降圧薬、高血圧家族歴、飲酒、喫煙、アレルギー歴、合併症、既往症(心血管リスク因子以外)のチェック・記入項目が置かれており、そのうち合併症の「なし あり」欄で「あり」の場合には、合併症内容として、「高脂血症、肥満、糖尿病、気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患、痛風、その他」から選択することとされていた。

4.24.2.2. 6ヶ月ごとの調査

CASE-Jでは、対象患者が登録されてから2005年12月までが調査期間とされていたところ、その調査期間中、対象患者の登録日から6ヶ月毎に所定の情報を提出するものとされていた。CRFには、登録時のものに加え、6ヶ月後調査票、1年後調査票、1年6ヶ月後調査票、2年後調査票、2年6ヶ月後調査票、3年後調査票、3年6ヶ月後調査票、4年調査票、4年6ヶ月後調査票等も添付されており、それぞれの時期に提出することとされていた。これらの調査票は基本的に同じ内容であり、いずれについても「併用薬剤〔降圧薬以外〕 なし あり (→ありの場合以下の内容から選択して下さい。)」という項目があり、その下に「併用薬剤の内容」として、「強心薬、抗血栓薬、抗狭心薬、抗不整脈薬、抗高脂血症薬、抗糖尿病薬(含むインスリン)、(略)」の項目が用意されていた。

4.24.3. 登録時に糖尿病未発症である対象患者の症例数算出基準の変更

糖尿病新規発症は、登録時において糖尿病を発症していない登録患者が登録後に糖尿病を発症したことを指し、糖尿病新規発症割合とは、登録時において糖尿病を発症していな

い登録患者のうち糖尿病を発症した登録患者の症例の割合を指す。糖尿病新規発症抑制割合とは、「1-糖尿病新規発症割合」である。

ここで、「登録後に糖尿病を発症したこと」については、6ヶ月ごとの調査票で抗糖尿病薬（含むインスリン）にチェックしたことを指すことについては、第3回運営委員会の議論において確定している。

他方で、「登録時において糖尿病を発症していない対象患者」の症例数（以下「登録時未発症症例数」という。）について、P49助手は、当初、対象患者のうち、患者登録時の症例登録票②で、患者背景として、合併症ありでその内容として糖尿病を選択していなかった対象患者の症例数（以下「登録時未発症症例数②」という。）を採用していた。

具体的には、割付薬剤をカンデサルタンとする群において、糖尿病新規発症が「なし」の症例が1300症例、「あり」の症例が37症例、両方合わせて1337症例であり、アムロジピンの群において、糖尿病新規発症が「なし」の症例が1279症例、「あり」の症例が54症例、両方合わせて1333症例であり、P値は、0.068という解析結果であった。

しかし、最終的には、対象患者のうち、症例登録票①に、心血管系リスク因子として、「II型糖尿病（空腹時血糖 $\times 2 \geq 126\text{mg/dL}$ 、随時血糖 $\times 2 \geq 200\text{mg/dL}$ 、HbA1c $\times 2 \geq 6.5\%$ 、75gOGTTで2時間後の血糖値 $\times 2200\text{mg/dL}$ 、以上のいずれかの所見を有する、または血糖降下薬ないしインスリンによる治療を受けている）（*2：同意日前3ヶ月以内）」という項目を選択していなかった者の症例数（以下「登録時未発症症例数①」という。）に変更された。

その結果、割付薬剤をカンデサルタンとする群において、糖尿病新規発症が「なし」の症例が1305症例、「あり」の症例が38症例、両方合わせて1343症例であり、アムロジピンの群において、糖尿病新規発症が「なし」の症例が1283症例、「あり」の症例が59症例、両方合わせて1342症例であり、P値は、0.030という解析結果となった。

4.24.4. 上記の変更の経緯

上記のとおり、P49助手は「登録時未発症症例数」を、を症例登録票②で合併症として糖尿病の項目を選択していない者の症例数（「登録時未発症症例数②」）から、症例登録票①で心血管リスク因子としてII型糖尿病の項目を選択していない者の症例数（「登録時未発症症例数①」）に変更する作業を実施した。この変更をした経緯について、当委員会及び京大病院のヒアリングにおいて、関係者は次のとおり述べている。

P49助手は、当委員会のヒアリングにおいて、当初は、統計解析計画書における糖尿病の新規発症例の定義として「登録時の合併症に糖尿病が無い患者において」と記載してあったため、症例登録票②で合併症として糖尿病の項目を選択していない者の症例数（「登録時未発症症例数②」）で解析プログラムを組んで解析を行ったが、症例登録票①で心血管リスク因子としてII型糖尿病の項目を選択していない者（「登録時未発症症例数①」）を基準にするほうが正確であるために変更したのであり、武田薬品がたとえオブザーバーとして

打合せ等に参加していることはあっても、武田薬品から指摘を受けたから変更をしたものではない旨を述べている。また、京大病院によるヒアリングにおいても、このように糖尿病に関して二か所の記載項目があったためにデータ集計時にミスが判明し、より正確な定義のデータを選んだだけであり、武田薬品に言われて対応した認識は全く無い旨を述べている。さらに、当委員会のヒアリングにおいて、P49 助手は、たとえ「登録時未発症症例数②」と「登録時未発症症例数①」の各症例数が分かっているとしても、それらの症例数のうち、登録後に糖尿病を新規発症した症例数（以下「登録後新規発症症例数」という。）が分からないのであれば、どちらが有利な結果となるか（どちらが「登録後新規発症症例数」の割合が低くなるか等）は分からないこと、本件でも、「登録時未発症症例数②」から「登録時未発症症例数①」に変更することになった時点では、前者の「登録後新規発症症例数」は判明していたが、後者のそれは集計していなかった以上判明しておらず、この変更時点では、変更によってどちらが有利になるかは分からなかった旨も説明している。

また、P49 助手から提出された P49 助手から P13 教授に宛てた 2006 年 9 月 4 日付電子メールのハードコピーでは、P49 助手が当時、海外出張中であった P13 教授に対して、(ア) 従前は「登録時未発症症例数②」に基づき「登録時未発症症例数」を計算していたが、登録時調査票には、リスク因子調査項目欄に、別途 II 型糖尿病の有無をチェックする欄があり、背景因子集計の際、「登録時 II 型糖尿病の有無」に出てくるものは、「リスク因子調査項目欄の II 型糖尿病の有無」であったことから、P59 助教授とも相談の上、新規発症の有無を検討する際も、「リスク因子調査項目欄の II 型糖尿病」にチェックが無い人を対象にした方がよいのではないかと、ということとなったこと、(イ) そのことを P3 教授にも確認をとったところ同意があり、その上で再集計したところ、全体でリスク比が 0.64、P 値が 0.03 という結果となったこと、(ウ) 9 月 15 日の解析結果報告会用のスライド作成のこともあるので、この結果で武田薬品にも報告し、スライド作成を手伝ってもらうようお願いしようかと考えていること、が記載されている。

P13 教授は、明確な記憶はないものの、P49 助手だけでこのような変更の可否を決めることができる立場にはない旨、述べている（【当委員会による P13 教授ヒアリング結果】）。

P7 氏は、当委員会のヒアリングにおいて、P49 助手（CASE-J 研究会）から開示された際、患者背景因子の項目で、心血管リスク因子として II 型糖尿病ありとされた対象患者の集計数（カンデサルタン群 1011 名、アムロジピン群 1007 名）と、糖尿病新規発症割合算出における母数となる対象患者の数が一致していないことから矛盾しているのではないかと武田薬品側から指摘したこと、その指摘を受けて P49 助手が見直したところ、明らかな間違いであったことを認めると共に、症例登録票②の糖尿病選択患者から、症例登録票①の II 型糖尿病選択患者に変更したこと、について述べている（【P7 氏ヒアリング結果】）。

P8 氏も、京大病院のヒアリングにおいて、P7 氏とほぼ同様の説明をしている（【京大病院による P8 氏ヒアリング結果】）。

4.24.5. 第5回独立データモニタリング委員会

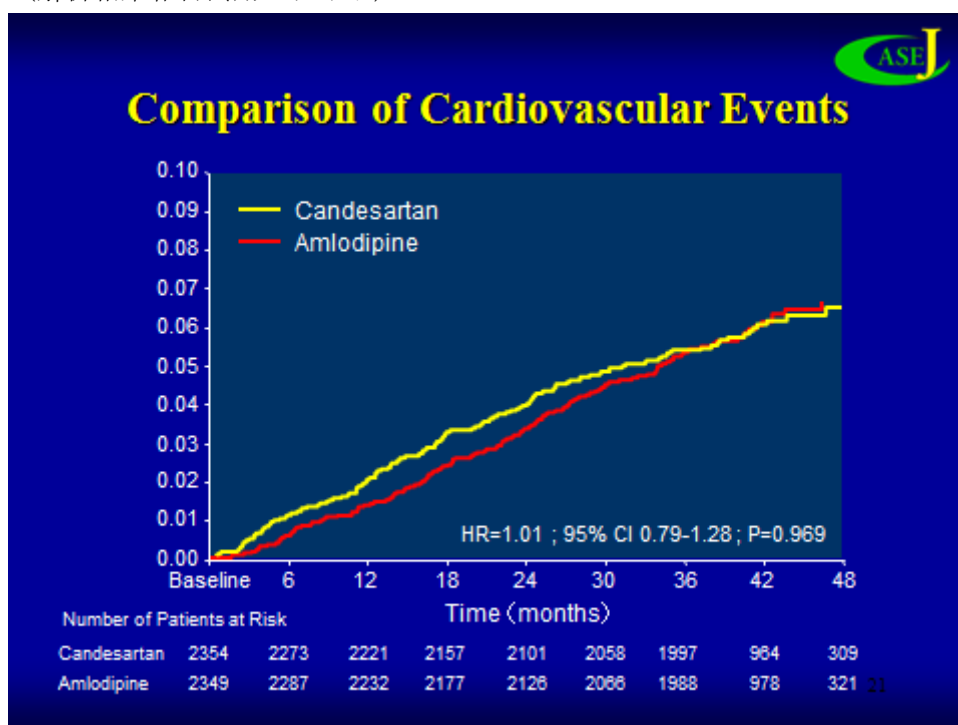
2006年8月30日、第5回独立データモニタリング委員会が開催され、①今後の発表予定②有害事象および重篤な有害事象の集計結果報告等が検討された（【第5回独立データモニタリング委員会会次第】）。なお、同委員会で配布された資料では、同年7月31日に「データ確定」、8月31日に「主要解析終了」と記載されている。

4.25. KM 曲線が描かれたスライド作成の経緯

4.25.1. 解析結果に基づくスライド作成

P49 助手から当委員会に提供された電子データの中には、9月15日の解析結果報告会に向けて作成されたパワーポイントのスライド資料（英語）が存しており、そのスライド資料中の、Primary Endpoint Results という項目における Comparison of Cardiovascular Events という表題の頁に、KM 曲線が描かれた頁が存した。当該 KM 曲線は細い線で、カンデサルタンが黄色、アムロジピンが赤色で記載されていた。また、当該パワーポイント・ファイルの作成者は、「I 社」と記載されていた。下記図は、P49 助手から提供を受けた電子データ中に含まれていた、「★CASE-J 09.15 修正完了」というファイル名で、2006年9月15日を更新日とするパワーポイントのスライドである。

（解析結果報告会用スライド）



当委員会及び京大病院のヒアリングにおいては、上記の経緯について、関係者は次のとおり説明している。

P49 助手は、8月22日の打合せの時点では、9月15日に P11 教授及び P12 教授を含む CASE-J 試験の主要委員に解析結果を報告することが既に決まっていたこと、その報告会では学会と同様に解析データをスライド化して報告が行われることに決まったこと、それに間に合うようにおそらくは P13 教授から指示を受けてスライド化に向けた対応をするよう

になったこと、P49 助手は当時 20 歳代で、大きな臨床系の学会のスライド作成に向けた作業に関わったことは初めての経験であり、しかも自らの発表ではなく高名な教授の発表するスライドであり、自ら直接その作成をすることはなかったこと、SAS という統計用ソフトウェアから抽出された画像データ（パワーポイント化されていないもの）をおそらく CASE-J 研究会事務局か武田薬品の P8 氏に渡しているが、誰に渡したかは明確な記憶はなく、それを示す資料も残っていないことを述べている。

P8 氏は、2006 年 8 月頃に SAS というシステムで抽出された KM 曲線が描かれたデータを紙媒体で受領したこと、それをもとに KM 曲線を含むスライド案を武田薬品において作成することとなり、実際には自分自身が H 社というスライド作成会社に委託して作成してもらったこと、9 月 15 日の報告会前日までは、中途段階のスライド案ができていたが、この報告会当日に P13 教授から最終結果ということで紙媒体の資料を受領し、それを H 社に依頼してスライドを作成してもらったこと、H 社からは、紙媒体に描かれた線をなぞって（トレースして）パワーポイントで表示するグラフを描いた旨の説明を受けていたこと、を述べている。

G 社の P53 氏は、スライド作成には、研究者間の連絡の仲介も含めて、CASE-J 研究会事務局では関与していない旨、述べている。

4.25.2. 学会発表用のスライド作成の経緯

2006 年 9 月 15 日、主要委員への解析結果報告会が開催された。その直後、P7 氏及び P8 氏らは、この結果報告会で使用された CASE-J 試験の試験結果が記載された資料を受領した（【当委員会の P7 氏へのヒアリング】）。

P8 氏は、京大病院のヒアリングにおいて、この報告会当日に P13 教授から最終結果ということで紙媒体でデータを受領し、それを H 社に依頼してスライドを作成してもらい、内容については P12 教授と相談して、最終的に 9 月 28 日に英語版のスライド(案)が固まり、武田薬品医薬営業本部の P60 氏と P61 氏に電子データでスライドを交付したこと、国際高血圧学会の少し前に、P12 教授から日本語版を作ってほしいとの依頼が来ていたはずであること、その時点で武田薬品営業本部が保有していた英語版のスライドを元にどこかに依頼して日本語版を作成したと推測されるが、営業本部がどの業者にスライド作成を依頼したのかは分からないこと、これらのスライドは全てパワーポイントであった旨を説明している。

P12 教授は、当委員会のヒアリングにおいて、発表用スライドの KM 曲線の頁について、オリジナルのスライドが非常に細い線で見にくいため、線の太さを太くして色を変更して欲しい、字も太く大きくしてほしい、ということを要望した記憶はあるものの、具体的な配色をどの色にするかということは記憶にはないこと、スライド等に関するやりとりは全て EBM センターとのやりとりであると認識しており、武田薬品の P7 氏や P8 氏が間に入っていたとしてもメッセージにしか過ぎないと認識していたこと等を述べている。ま

た、P12 教授は、解析結果報告会で EBM センターから出されたものの中から学会で使用するスライドを自分で選択しただけであって、武田薬品の意見を取り入れてスライドを選択した事実は全く存しないこと、を述べている。

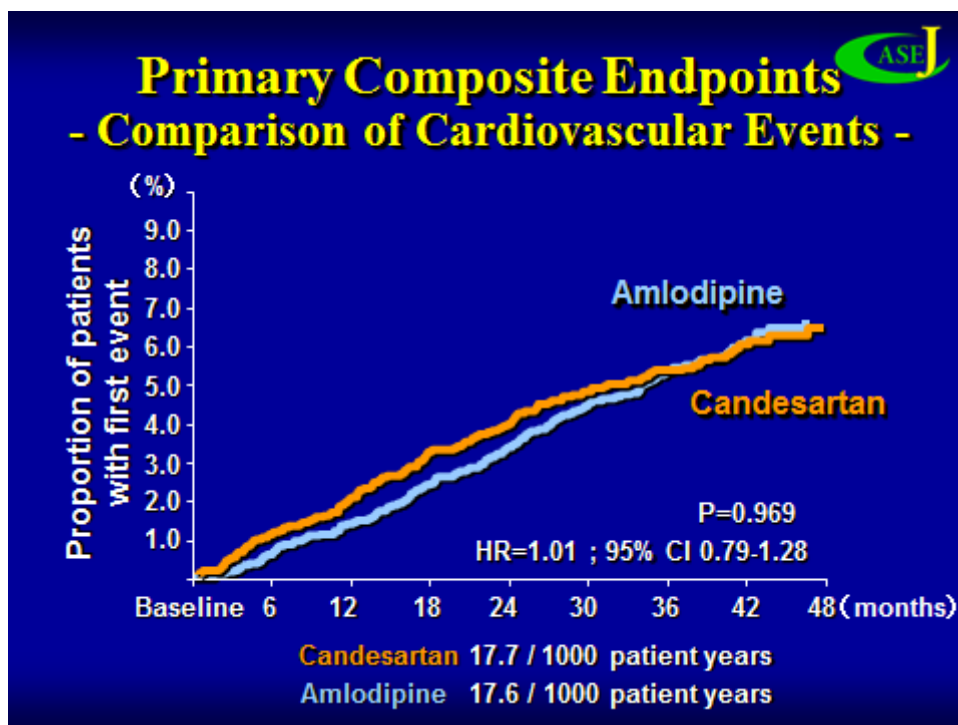
4.26. 第 21 回国際高血圧学会 (ISH2006)

2006 年 10 月 15 日～19 日、福岡で開催された第 21 回国際高血圧学会において、CASE-J の結果が学会発表された (【EBM ニュースレター vol.11】)。

この学会において、P12 教授は、前述のとおり、9 月 15 日の解析結果報告会で提出された KM 曲線の描かれたスライドの線を太くしたり、グラフの色を変えた英語のスライドを使用して発表した。

このスライドに関して、EBM センターにおいて、「P12 先生スライド最終稿」というファイル名のパワーポイントのファイルデータが残されていた。このファイルのプロパティを見ると、2006 年 10 月 17 日に最終更新されており、作成者は「I 社」、最終更新者は「TAKEDA」と記載されていた。この頁は次のようなものであった。

(国際高血圧学会用スライド)



なお、当委員会は、撮影者は不明であるが、当日の学会発表の様子を撮影したとされる写真を手入しており、そこには英語のスライドが掲載されているところ、目視では、上記スライドと、この写真で撮影されている学会発表時にスクリーンに映し出されたスライド

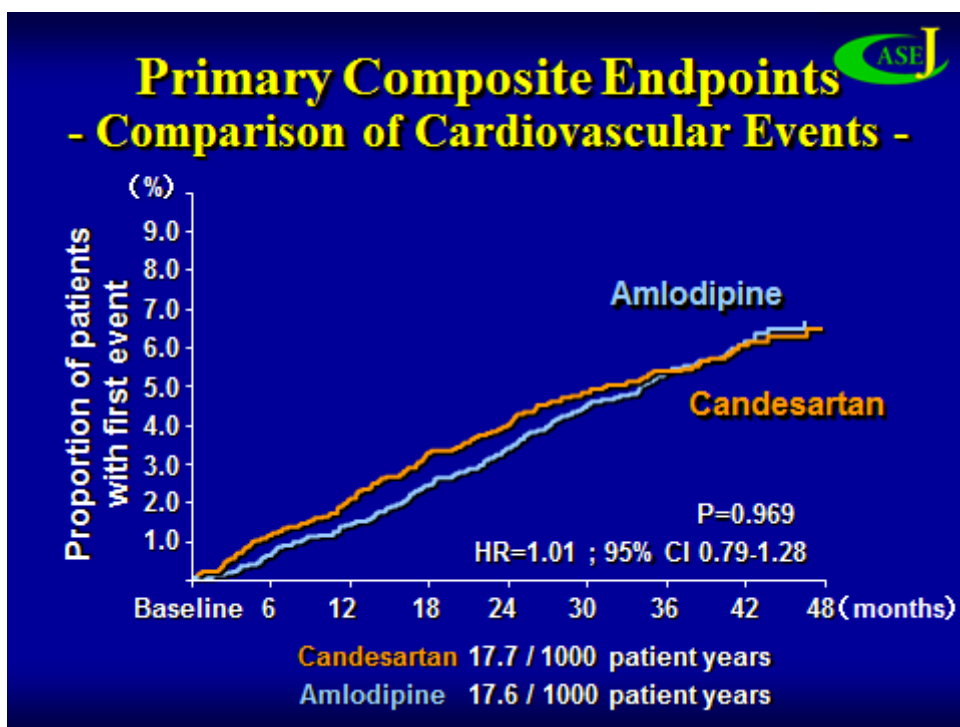
とは、グラフの太さ、配色、位置など全て一致している印象を受ける。

前記の「P12 先生スライド最終稿」の電子データの KM 曲線を、解析結果報告会の際に提出されたと思われる「★CASE-J 09.15 修正完了」というファイル名のスライドの KM 曲線と同じ太さにデータを修正すると、次のとおりとなる。また、前述した「CASE-J 09.15 修正完了」のスライドをその下に置く。

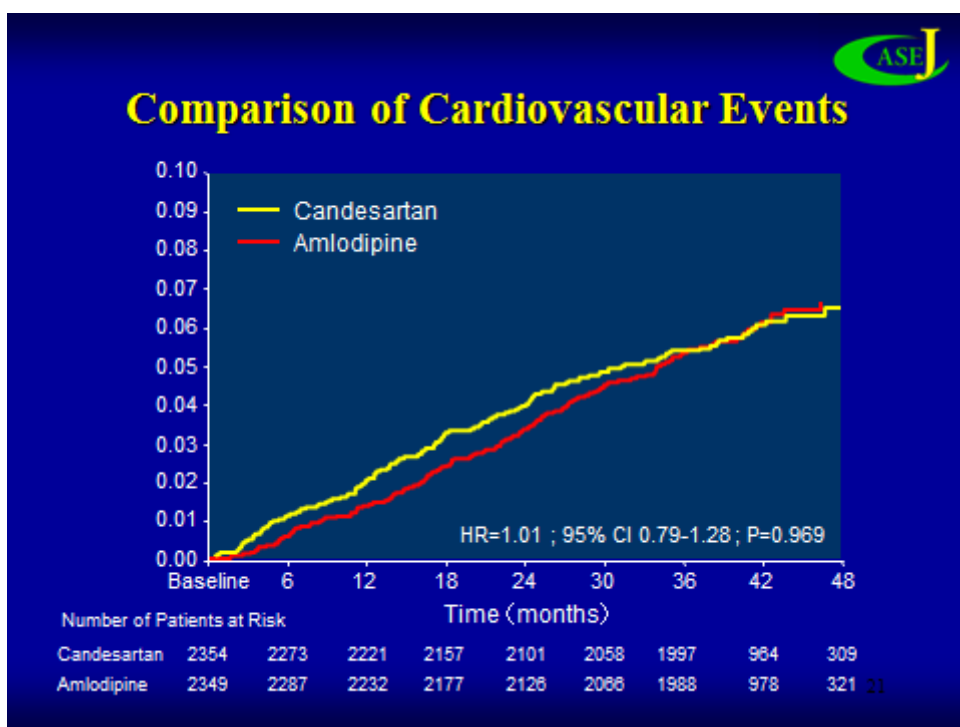
また、これだけでは両スライドの違いの有無が分かりにくいため、0～6 ヶ月間と、42～48 ヶ月間の部分を拡大した図を次に掲載する。

これらを比較すると、両図は同じ図であることが目視で理解できる。

(国際高血圧学会用スライドの KM 曲線を細い線に修正したもの)

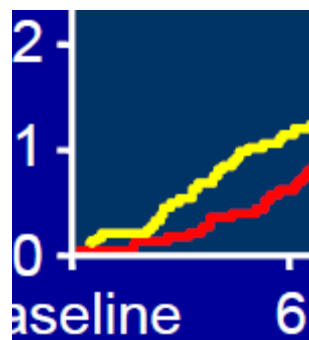
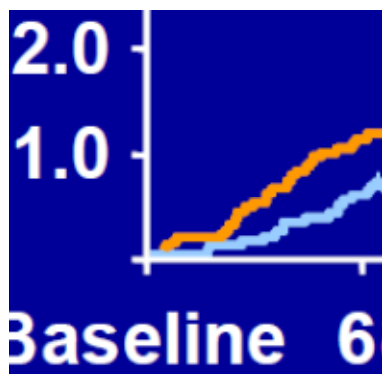


(解析結果報告会用スライド)



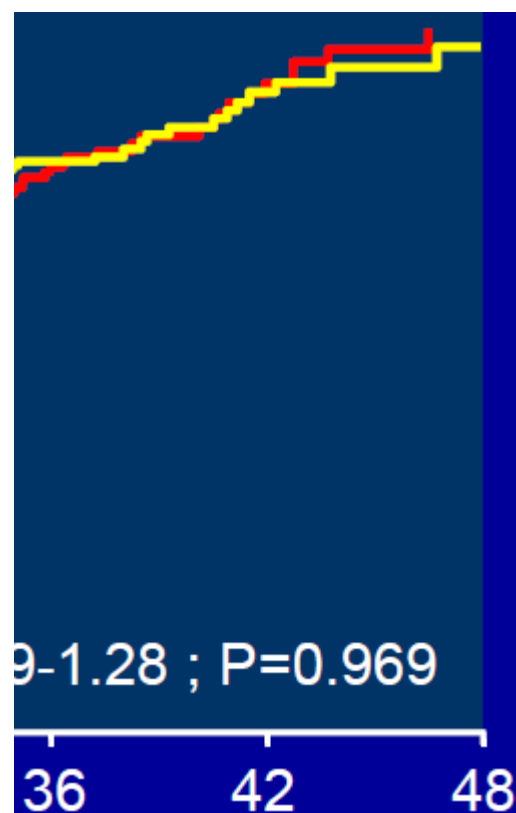
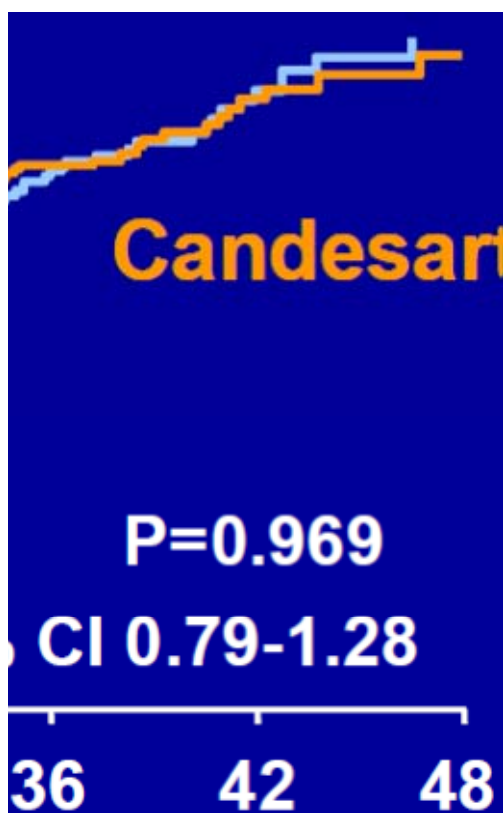
(国際高血圧学会用スライドの線を細くしたもの)

(解析結果報告会用のスライド)



(国際高血圧学会用スライドの線を細くしたもの)

(解析結果報告会用のスライド)



4.27. 日本語版スライドの作成

日本語版スライドについては、当委員会が EBM センター内で保存されていた電子フォルダを調査したところ、「Case-J NewsLetter Vol.11 ニュースレター用」というフォルダのもとに、「☆CASE-J Official スライド（日本語版研究会）」というファイル名のパワーポイント・ファイルが保存されていた。このファイルのプロパティは、作成日が 2006 年 10 月 18 日、更新日が 2006 年 10 月 31 日となっており、作成者が「I 社」、最終更新者が「P54」と記載されていた。

このスライドにおける KM 曲線が描かれている頁は、次のとおりであった。

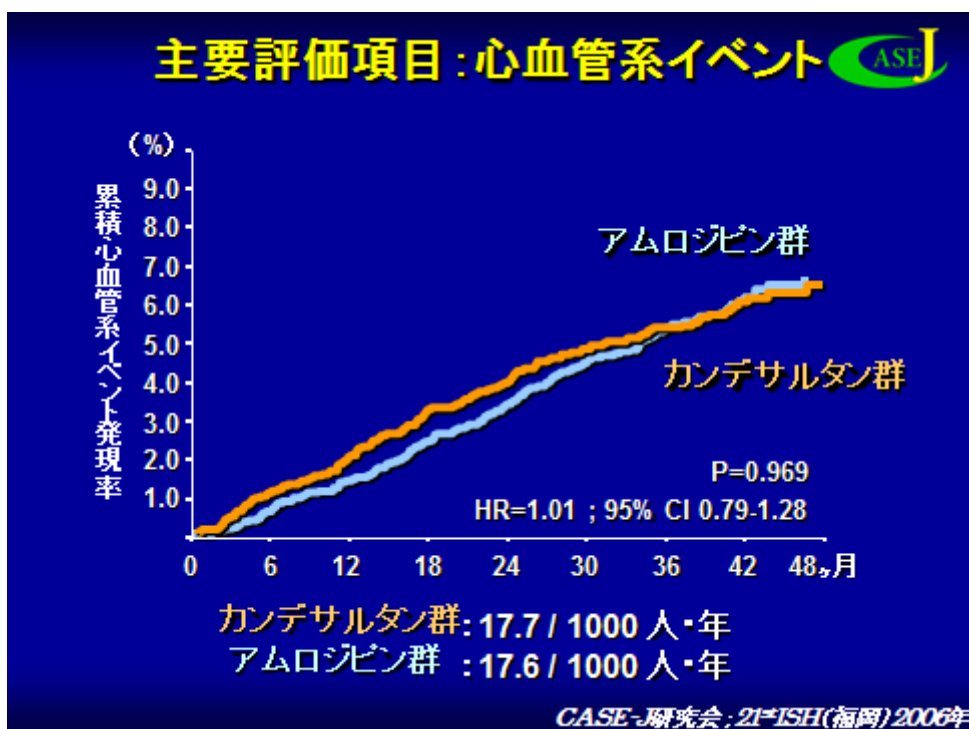
なお、このスライドの下に、P12 教授が国際高血圧学会で使用したと思われる前述した英語版スライドを下に置く。

さらに、これだけでは両スライドの違いの有無が分かりにくいため、0～6 ヶ月間と、42～48 ヶ月間の部分を拡大した図をさらに置く。

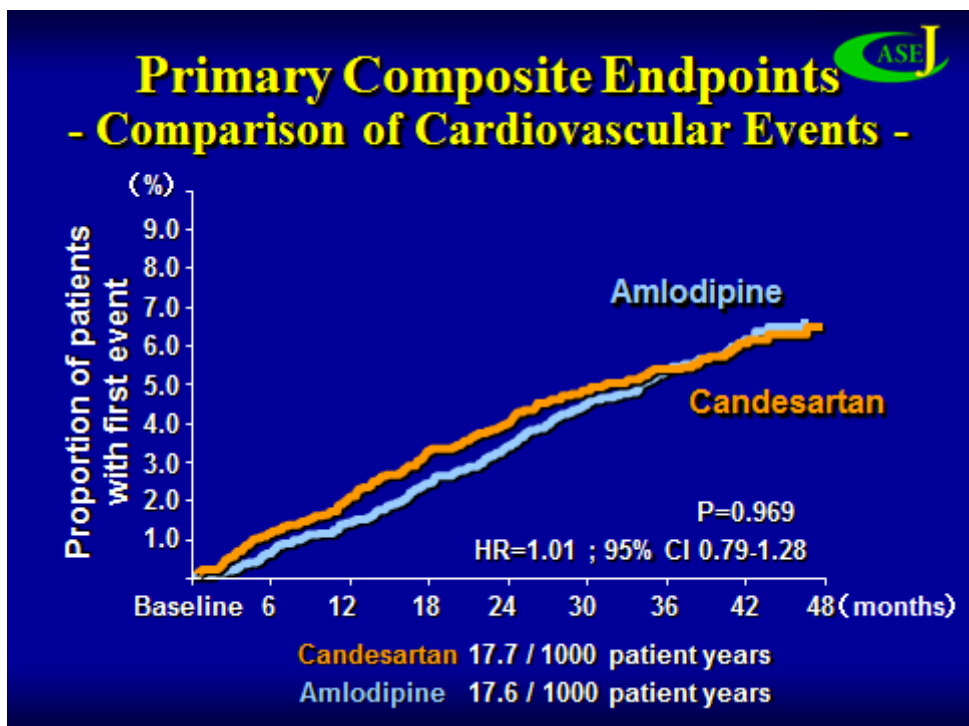
また、これをより一層分かりやすくするため、0～6 ヶ月間と、42～48 ヶ月間の部分を拡大した図に描かれた KM 曲線を細くしたものを次に置く。

これらを比較すると、0～6 ヶ月間では、日本語版スライドのアムロジピンの青い線が国際高血圧学会用スライドのアムロジピンの青い線に比べて僅かに上昇しており、また、42 ヶ月から 48 ヶ月の間では、日本語版スライドのアムロジピンの青い線が国際高血圧学会用スライドのアムロジピンの青い線に比べてやはり僅かに上昇していることが分かる。

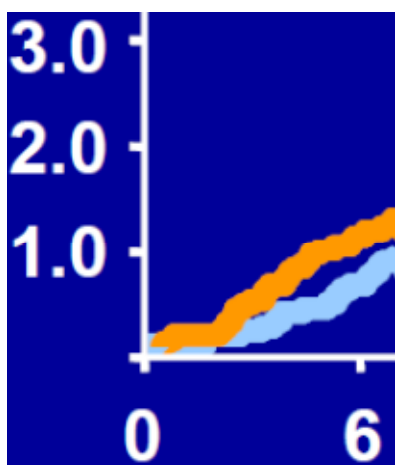
(日本語版スライド)



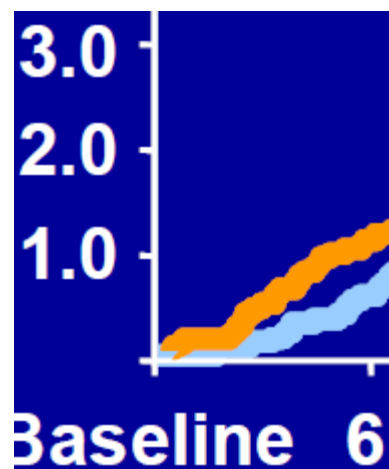
(国際高血圧学会用スライド)



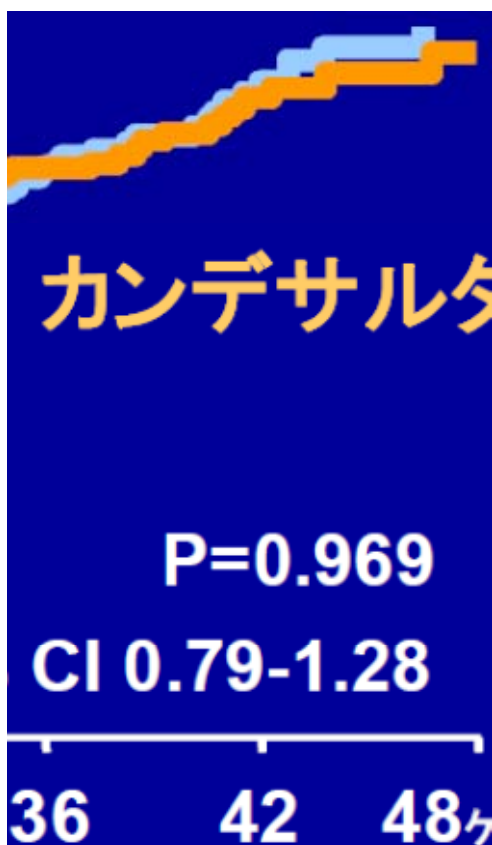
(日本語版スライドの拡大図)



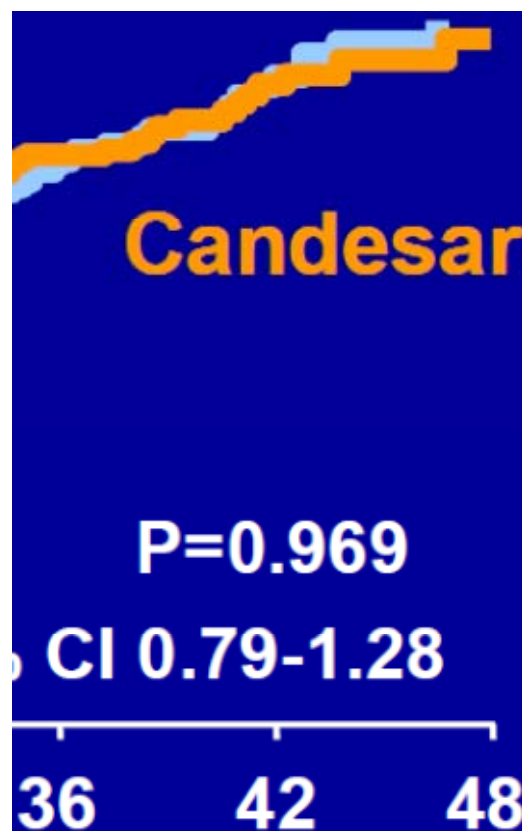
(国際高血圧学会用スライドの拡大図)



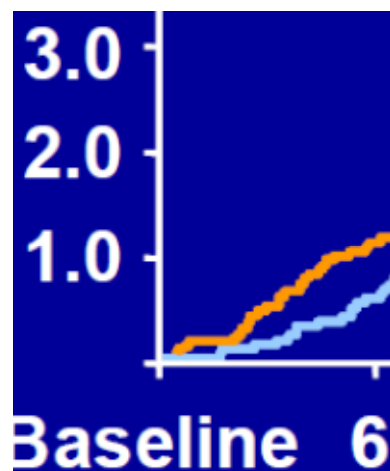
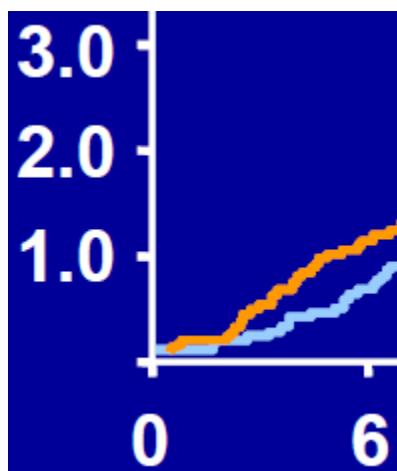
(日本語版スライドの拡大図)



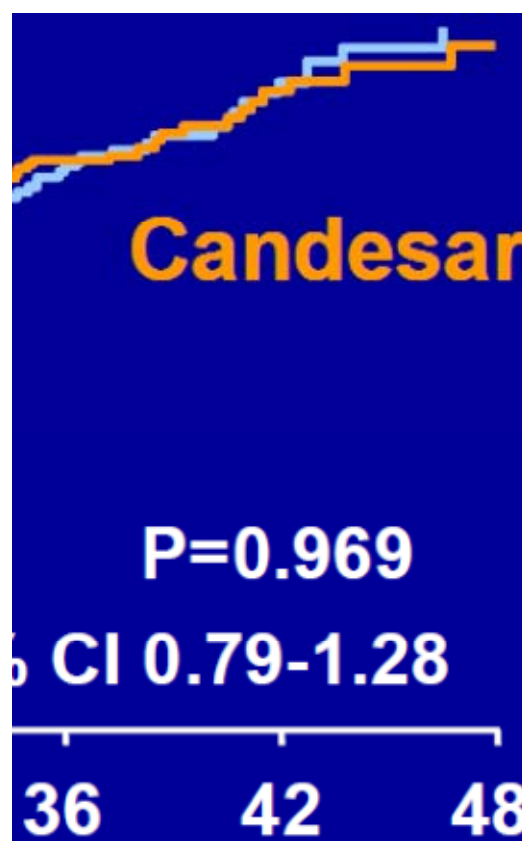
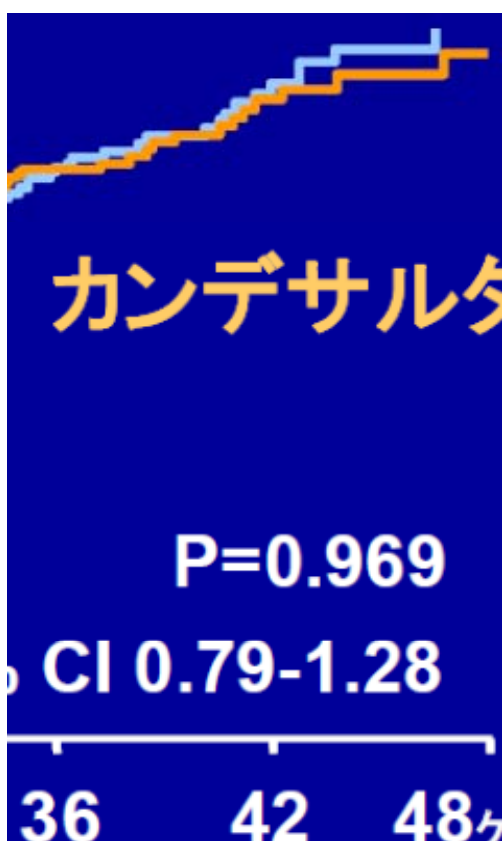
(国際高血圧学会用スライドの拡大図)



(線を細くした日本語版スライド拡大図) (線を細くした国際高血圧学会用スライド拡大図)



(線を細くした日本語版スライド拡大図) (線を細くした国際高血圧学会用スライド拡大図)



4.28. 結果報告会

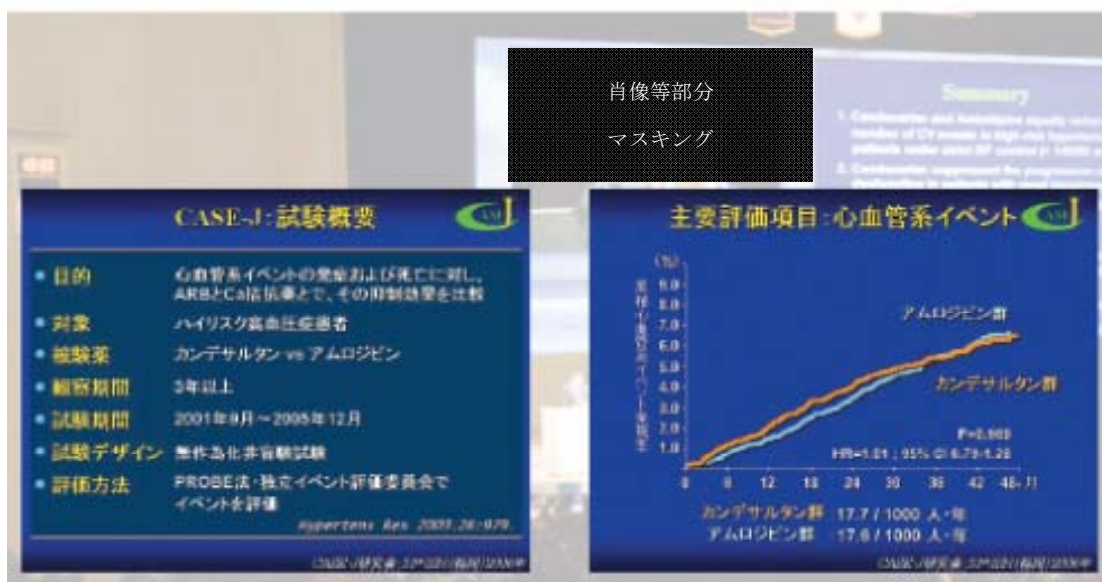
2006年11月11日、大阪において、関係者に向けたCASE-J試験の結果報告会が開催された。その結果報告会において、P12教授が、「CASE-J Study 結果報告」という演題で講演を行った。当委員会がEBMセンターで保存されていた電子フォルダを調査したところ、「結果報告会」「20061111 大阪」というフォルダに「P12先生結果報告会（大阪061111）2」というファイル名のPDFファイルが残されており、そのファイル中に、前記のパワーポイントの日本語スライドと同じKM曲線が描かれた頁を含むスライドが存した。また、この「20061111 大阪」というフォルダには、「大阪スケジュール」、「大阪打合せ用資料」という題名のワードファイルが存在しており、そこには、当日におけるEBMセンターと武田薬品との役割分担等が記載されているところ、それらには、武田薬品の持込品として「演者講演用資料一式」として、「PPTdata」と記載されている一方で、EBMセンターの持込物として、「配布資料」100部とあり、その中には「PPT資料」も含まれていた。

また、2006年11月18日、東京において、関係者に向けたCASE-J試験の結果報告会が開催された。その結果報告会において、P11教授が、「CASE-J Study 結果報告」という演題で講演を行った。当委員会がEBMセンターで保存されていた電子フォルダを調査したところ、「結果報告会」「20061118 東京」というフォルダに「CASE-J（東京P11先生061118）」というファイル名のパワーポイントファイルが残されており、そのファイル中に、前記のパワーポイントの日本語スライドと同じKM曲線が描かれた頁を含むスライドが存した。また、同フォルダ中に「東京会場役割分担」という題名のエクセルファイルが存しており、そのファイルには、P8氏がPCへのスライドを挿入する役割を果たすことが記載されていた。

Case-J NewsLetter Vol.11では、次の図が記載されているが、これは前述の「☆CASE-J Official スライド（日本語版研究会）」のパワーポイント・ファイルのKM曲線のスライドと同じような図が使用されているように見える。下記は、Case-J NewsLetter Vol.11のうち、KM曲線が描かれたスライド部分を抜粋したものである。なお、下記スライドの背景には、第21回国際高血圧学会の会場で大スクリーンの左側にP12教授のように見える人物が講演しており、その右側に英語のスライドが映し出されている様子の写真が透かして掲載されている。

(Case-J NewsLetter Vol.11 より抜粋)

CASE-J 試験の主な解析結果(第21回国際高血圧学会 福岡)



ところで、京大病院の調査において、CASE-J 研究会事務局の P54 氏から EBM センターの P58 氏宛の 2006 年 10 月 31 日付メールのハードコピーが残っていることが判明したところ、この本文中に、「資料をお送りさせていただきますので、ご確認ください。」「②発表スライド (oral1 題、ポスター3 題の合体版)」「②武田営業本部で作成頂いたものでまだ公には使用していないスライドもありレイアウト等中途半端かもしれません。修正頂く前提でご確認をお願いします。」と記載されている。

これに関して、京大病院のヒアリングにおいて、P58 氏は、発表スライドはこのメールと一緒に添付されて送られてきたものと思われること、発表スライドを EBM センターのニュースレターで使用したこと、P58 氏から京都大学の研究者にスライドを交付した記憶はないこと、このスライドを、ニュースレター作成をしてもらう業者に交付したことを述べている。

以上のほか、日本語版スライド作成の経緯について、京大病院のヒアリングにおいて、関係者は次のとおり説明している。

P8 氏は、9 月 28 日に英語版のスライド (案) が固まり、武田薬品医薬営業本部の P60 氏と P61 氏に電子データでスライドを交付したこと、国際高血圧学会の少し前に、P12 教授から日本語版を作ってほしいとの依頼が来ていたはずであること、その時点で武田薬品営業本部が保有していた英語版のスライドを元にどこかに依頼して日本語版を作成したと推測されるが、営業本部がどの業者にスライド作成を依頼したのかは分からないことを説明している。

P61氏は、スライドの作成は武田薬品の開発本部から依頼を受けてプロモーション用として作ったこと、学会発表の1週間位前に、CASE-J研究会の先生から依頼があり、英語版から日本語版を作ったこと、その元データはP8氏から受領したことを説明している。

P7氏は、国際高血圧学会の発表スライドをもとに武田薬品の担当者が日本語版を作成したこと、日本語版を実際に作成した者は不明であるが責任者は営業のP61氏であったこと、国際高血圧学会でも、その翌日の報告会でも英語データが使用されていたこと、武田薬品が作成するスライドは全て業者に委託しており、グラフのずれは業者のミスだと思われ、意図的にずらしたものではないことなどを説明している。

また、京大病院による調査の過程で、武田薬品の法務担当者より、武田薬品において日本語版スライドを作成した担当者に、当時の記憶を含めて確認したが、日本語版スライド作成時の具体的な作業内容についての記憶が今となっては曖昧であり、線が（結果的に）ずれているとして、その確かな理由の特定ができなかったことや、英語版スライドから日本語版スライドを作成するにあたり、各曲線に手を加えておらず、両曲線の相対的位置関係を多少とも変更する意図は全く無かったということであったとの説明がなされ、武田薬品において推定している原因として次のようなものが考えられる旨の指摘がなされた。

記

- ・ 作業自体は、基本的には、英語版オリジナルの英語部分を和訳する、というものであった。
- ・ ただし、日本語版は日本語版で、和訳した文字の大きさや表示位置等について、P12教授から何がしかの指示がありこれに従った。
- ・ スライドにおいては、タイトル等の文字は“文字”として認識されているが、グラフは“図形”として認識されており、文字の大きさや位置を変更しても、図形は(元の位置から)動かないため、スライドの体裁を整えるためには、図形としてのグラフをしかるべき位置に移動させることが必要であった。
- ・ 上記のグラフ移動作業の過程で、何らかの原因で、縦横軸・カンデサルタン KM 曲線・アムロジピン KM 曲線の相対的な位置関係に、微妙なズレが生じた。

4.29. 学会発表後の武田薬品による広報活動

Medical Tribune2006年10月26日号で掲載され、その後転載されて使用された武田薬品の販促資材である「CASE-Jに学ぶ」には、P11教授、P12教授のほか京都大学のP13教授もコメントを載せている。P11教授の写真が掲載された隣の頁（下記で引用した資料の左側の頁）には、「このような血圧差があったにもかかわらず、Primary Endpointである心血管系イベントの発現は、まったく同等であった(図2)。一方、All-Cause Mortality(全死亡)は、カンデサルタン群で発現リスクが15%低下したが、有意ではなかった(図3)。」という説明と共に、その下に下記の図が掲載されている。さらに、「累積イベント発現率の曲線も、途中で交差している(図2, 3の矢印)。この交差は、ALLHATやVALUE

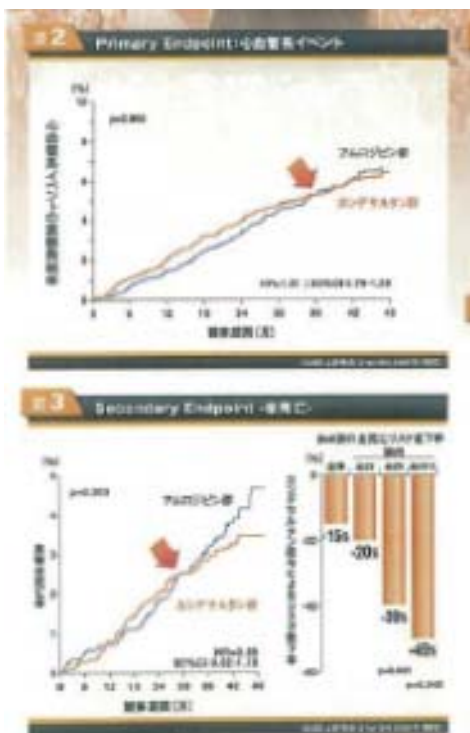
では認められておらず、CASE-J で初めて明らかになったゴールデン・クロスであり、RA系抑制による臓器保護や臓器障害のリセットが発揮されたことを示唆するものと考え。」と記載されている。

なお、この図2におけるKM曲線のグラフについても、前述した日本語版スライドのKM曲線と同様、42ヶ月から48ヶ月の間において、日本語版のグラフのほうでは、アムロジピン群の線とカンデサルタン群の線について、わずかな隙間が生じている。

(「CASE-J に学ぶ」において KM 曲線が描かれた図が掲載された頁)



(KM 曲線が描かれた部分を拡大した図)



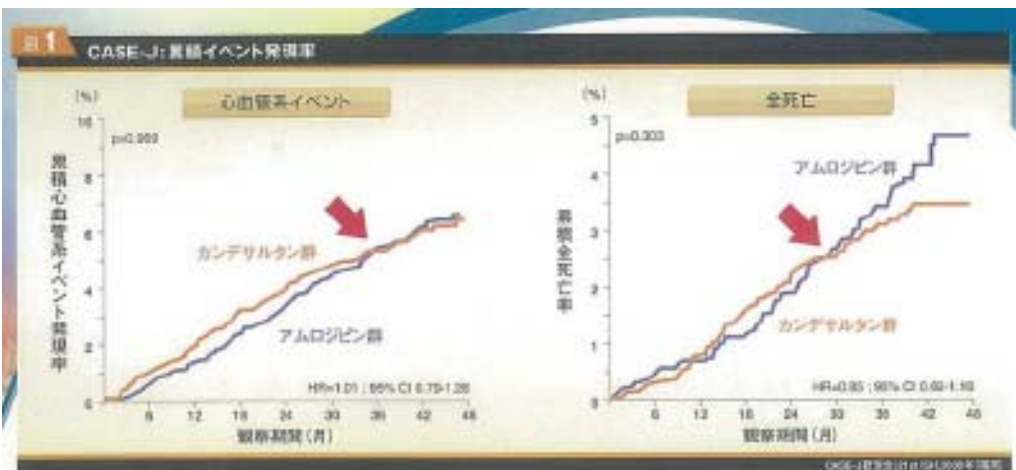
なお、当委員会のヒアリングにおいて、P12 教授は、「CASE-J に学ぶ」の最終原稿に対して最終的に確認して署名したことの記憶がないこと、カンデサルタンとアムロジピンとの KM 曲線が、有意差のない範囲の中でクロスしているように見え、試験を延長していくとその先にどうなるのか興味があるというのが共通認識であり、武田薬品から指摘されるまでもなかったこと、しかしゴールデンクロスという言葉が当時使用していたものではなく、その用語自体が武田薬品の作成に係るものであると考えていること、を説明している。P13 教授は、武田薬品から送られてきた自分に関する箇所の文章を校正した旨、説明している。³⁹

また、Medical Tribune2006 年 12 月 14 日号に掲載され、その後転載されて使用された武田薬品の販促資材である「CASE-J を活かす」には、大阪大学 P63 教授の写真の右側に、「CASE-J では、カンデサルタン群の心血管系イベントや全死亡の発現率は経時的に低下し、それにより Kaplan-Meier 曲線も直線的でなくカーブしています（図 1）。ALLHAT や VALUE では見られなかったこのカーブこそ、降圧効果とともに発揮されたカンデサルタンの臓器保護を意味します。長く使用するほど、臓器保護のメリットが大きくなることを考えると、高血圧症と診断後速やかに、カンデサルタンをベースにした降圧療法が望まれます。」という記載があり、続けて次の図が掲載されている。

³⁹ 週刊東洋経済 2014 年 3 月 22 日号では、P11 教授は、ゴールデンクロスという言葉から使うはずはなく、また、原稿のチェックについても明確な記憶がない旨の説明をしていると掲載されている。

(「CASE-J を活かす」の該当頁全体)

(前記資料において KM 曲線が描かれた箇所を拡大した図)



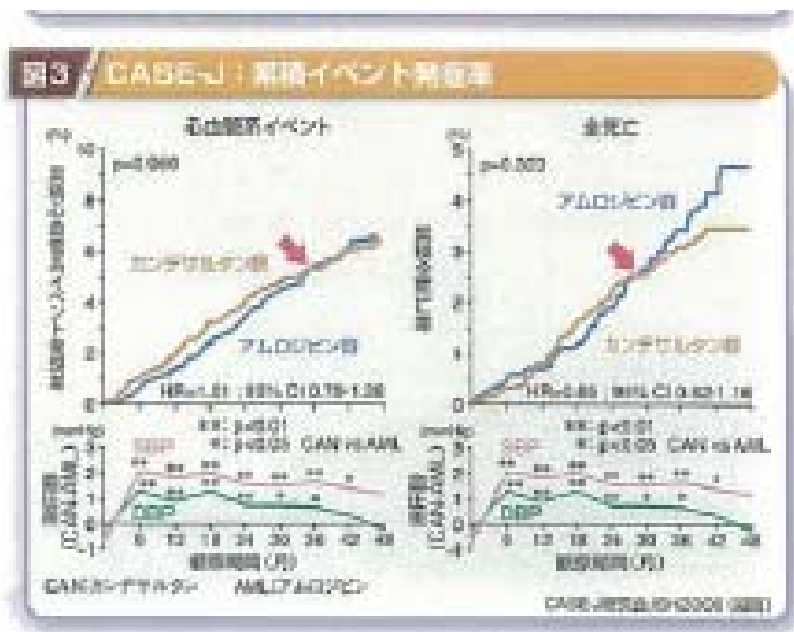
この左側の図についても、前述した日本語版スライドの KM 曲線と同様、42 ヶ月から 48 ヶ月の間において、日本語版のグラフのほうでは、アムロジピン群の線とカンデサルタン群の線について、わずかな隙間が生じている。

以上のほか、**Medical Tribune**2006 年 12 月 14 日号に掲載され、その後転載されて使用された武田薬品の販促資材である「座談会 ARB を軸とした 21 世紀の降圧 Strategy CASE-J から検証する」では、P19 教授、国立循環器センターP62 教授、P63 教授、愛媛大学 P64 教授、P65 院長の座談会が掲載されており、その中で、KM 曲線が描かれた図が掲載されている。

(「CASE-J から検証する」の該当頁全体)



(KM 曲線が描かれた図を拡大したもの)

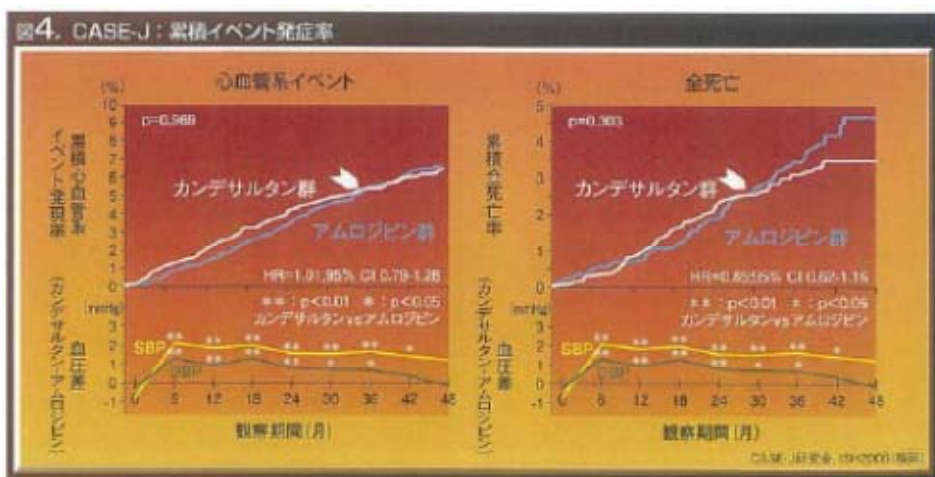


また前記同様、**Medical Tribune**2006年12月14日号に掲載され、その後転載されて使用された武田薬品の販促資材である「座談会 ARB を軸とした 21 世紀の降圧 Strategy CASE-J から検証する」では、前記とは別に、P15 教授、P64 教授、佐賀大学内科学 P66 教授の座談会が掲載されており、その中で、KM 曲線が描かれた図が掲載されている。

(「CASE-J から検証する」の該当頁全体)



(該当図を拡大したもの)



さらに前記同様、Medical Tribune2006年12月20日号に掲載され、その後転載されて使用された武田薬品の販促資材である「座談会 ARBを軸とした21世紀の降圧 Strategy CASE-Jから検証する」では、前記とは別に、東京都老人医療センターP67副院長、テキサス大学サウスウェスタン・メディカルセンターP68氏、P66教授、P37助教授、埼玉医科大学神経内科P69教授、P59助教授、札幌医科大学第二内科P75助教授の座談会が掲載されており、その中で、KM曲線が描かれた図が掲載されている。

(「CASE-J から検証する」の該当頁全体)



(該当図を拡大したもの)



4.30. P7 氏の EBM センター着任

2007 年 4 月 1 日、武田薬品の P7 氏が EBM センターに着任した。武田薬品の P7 氏が EBM センターに着任したのは、当時、P7 氏が武田薬品を定年退職することを知った P13 教授が、臨床研究の企画開発には、企業での企画開発の経験が有用であり、企業での経験を生かして EBM センターの企画開発部門を担当し、併せて、CRC の教育にも関与してもらいたいと考え、P7 氏に EBM センターにおける雇用を提案したためであった。EBM センターでは、CASE-J 試験のほかにも新たな臨床試験の企画が持ち込まれており、P7 氏の業務内容は、臨床研究の企画開発、CRC の養成、大学院生や研究生の教育を予定し、有期雇用教職員として採用をしたものである。

なお、京都大学における事務処理の都合上、年度始めである 4 月の採用が望ましいとの理由もあり、P7 氏が EBM センターに着任した当時は 59 歳 7 ヶ月であって、厳密にいえば定年退職ではないが、武田薬品では定年退職扱いとされた（【P13 教授作成の 2007 年 3 月 16 日付雇用願、P13 教授ヒアリング、P7 氏ヒアリング、EBM ニュースレター vol.12】）。

P7 氏が EBM センターに着任した後は、試験の進捗管理（症例記録回収促進、有害事象発生時の対応、各種委員会への対応等についてデータマネージャーへのアドバイス等）が中心的な業務となった。P7 氏は、データファイルへのアクセス権は付与されておらず、CASE-J Ex 試験の解析データに触れる機会は存しなかった（【P7 氏、P59 助教授ヒアリング】）。

4.31. 主要論文の作成

CASE-J 試験の論文は、P59 助教授と P49 助手が原案を作成し、P13 教授が指導して修正を行ったうえで、他の研究者らに内容を確認して完成させた（【当委員会による P59 助教授ヒアリング、P13 教授ヒアリング】）。

CASE-J 試験の論文は、当初、Lancet に投稿された。Lancet からは大幅な修正を要求され、可能な限り対応したが掲載されなかった。その理由は明示されないため不明であったが、主要結果がネガティブであったこと、類似する論文である VALUE 試験が既に Lancet に掲載されていたこと、日本人が対象の研究であること、が理由ではないかと推測されていた。次に、CASE-J 試験の論文は New England Journal に投稿されたが、PROBE 法による研究であるという理由で掲載されなかった（【当委員会による P13 教授ヒアリング】）。

そのため、CASE-J 試験の論文は Hypertension に投稿され、2008 年 1 月 2 日、CASE-J 試験の論文が Hypertension に掲載された。

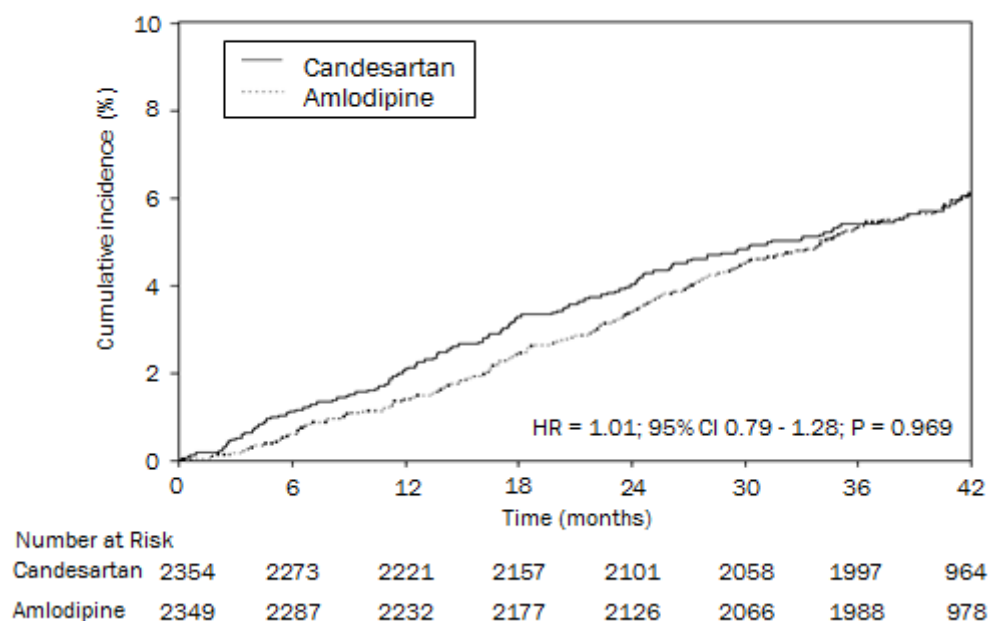
当該論文に掲載された KM 曲線が描かれたグラフは次のものである（P49 助手から提供された電子ファイルに含まれていた画像データを用いた。）。

京大病院の調査によると、当該論文では、投稿時には、2006 年 10 月の国際高血圧学会で発表されたものと同じ「48 か月までのデータ」が用いられていたが、査読者から、「KM

曲線の推定精度の観点から、対象者の追跡期間の上から 10%（ないしは上から 5%）の時点を越えてプロットすべきではない。」との指摘があり、CASE-J 試験の追跡期間上位は 42.9 ヶ月であったため、査読意見に従って修正稿では 42 ヶ月としたものである。

また、京大病院が第三者に依頼して調査した意見によると、P49 助手の解析データと Hypertension 論文とのグラフは一致しておるという結果であった。

Figure 3
Page 36



なお、当該論文では、Acknowledgments の項目において関係者に謝辞を行っているところ、EBM センターの一員として謝辞を受けた対象の一人に P7 氏が含まれているが、武田薬品に所属していたことについての記載は存しない。また、資金源の項目で、「The Case-J Trial was funded by EBM Research Center, Kyoto University of Graduate School of Medicine with an unrestricted grant from Takeda Pharmaceutical Co. The Japanese Society of Hypertension supported the trial.」と記載されている。また P12 教授、P13 教授、P1 教授、P11 教授らが、武田薬品とファイザー製薬両方から講演料を受領していることを開示している。

4.32. 日本臨牀 2008 年特別号

日本臨牀 2008 年特別号として、CASE-J—CASE-J Study の軌跡—という特集号が組まれた。そこで P11 教授、P12 教授及び P13 教授が P16 獨協医科大学教授の司会のもとで行った座談会が掲載されており、P13 教授が、CASE-JEx 試験を開始するに至った経緯を説明しており、これについて P12 教授から、心血管イベントの KM 曲線をみると 36 ヶ月あ

たりでクロスしているの、その後クロスがどうなるのかが明らかになるとコメントしている。そのコメントでは、KM 曲線が 48 ヶ月間追跡されたグラフが使用されている。同じく、同号の P12 教授の論文、P59 助教授の論文にも、KM 曲線が 48 ヶ月間追跡されたグラフが使用されている。この理由について、P59 助教授は、当委員会のヒアリングにおいて、Hypertension に論文を投稿した 2007 年 11 月段階ではまだ 48 ヶ月の図を使っていたが、その後、査読者の意見を取り入れて 42 ヶ月の図を使用することとなり、2008 年 1 月に出版されたが、日本臨牀の記事の執筆段階では、まだ 42 ヶ月の図で Hypertension にアクセプトされるか分からなかったの、48 ヶ月ものが使用されていると説明している。また、P59 助教授は、同号に掲載された自らの論文で使用されているグラフは、自らが日本臨牀に送付したグラフとは異なっていると説明している。

4.33. サブ解析・サブスタディ

4.33.1. 合併症至適血圧論文

P12 教授が中心となったサブ解析であり、2009 年に Hypertension Research に掲載された。

EBM センターから CASE-J 試験の解析結果を提供しているが、論文作成や投稿作業については、P12 教授を中心とした大阪大学のグループが担当した（【当委員会による P13 教授ヒアリング】）。

4.33.2. 慢性腎臓病論文

P11 教授が中心となったサブ解析であり、2009 年に Hypertension Research に掲載された。

EBM センターから CASE-J 試験の解析結果を提供しているが、論文作成や投稿作業については、P11 教授を中心とした慶応大学のグループが担当した（【当委員会による P13 教授ヒアリング】）。

4.33.3. 横浜サブスタディ

横浜高齢者高血圧研究会が中心となり、高齢者（65 歳以上）を対象に心血管系イベントの発現及び血圧のコントロール状況について検討した（【EBM ニュースレター vol.10】）。研究結果は、「日本臨牀 2008 特別号 CASE-J—CASE-JStudy の軌跡—」に掲載された。

4.33.4. 岐阜サブスタディ

岐阜大学グループが中心となり、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬及びカルシウム拮抗薬の長期投与における家庭血圧と外来血圧との比較及び心機能への影響について、心電図、心エコー、ホルター心電図等により心機能を中心に検討した（【EBM ニュースレター

v01.10】)。研究結果は、2011年に Blood Pressure に掲載された。

4.34. CASE-J Ex 試験

4.34.1. CASE-J Ex 試験の企画

CASE-J 試験の結果、主要評価項目である心血管系イベントの発生には両薬剤間の効果に有意差はなかったが、副次評価項目の解析結果からは、左室肥大の退縮や糖尿病の新規発症抑制ではカンデサルタンがアムロジピンよりも優れた効果を有することが示唆され、左室肥大の退縮や新規糖尿病の発症抑制が心血管系イベントの発症抑制に反映されるためには、更なる追跡期間が必要と考えられ、CASE-J 試験の結果発表後から、各委員や試験参加医師から更に追跡調査を継続して、今後の経過もみるべきとの意見が多く寄せられた（【日本臨床 2008 特別号 CASE-J—CASE-JStudy の軌跡—】）。

2006年12月10日、第4回運営委員会が開催された。出席者は、研究代表者として P11 教授、研究責任者として P13 教授、運営委員として P12 教授（委員長）、P16 教授、P1 教授、P15 教授、試験統計家として P3 教授、イベント評価委員として P38 院長（委員長）が出席し、武田薬品から P7 氏、P61 氏、P71 氏、P8 氏ほか1名、EBM センターから P59 助教授、P49 助手が出席した。

P12 教授から CASE-J 試験追跡調査の実施について審議の依頼があり、P11 教授から3年間ではわからなかった効果が分かるのではないかと説明がなされ、その後、全会一致で3年間の追跡調査（CASE-J Ex 試験）を実施することが決定された。

P59 助教授からは、CASE-J Ex 試験の実施体制の変更点について説明があり、P10 教授（運営委員）、P47 教授（運営委員）の辞退と、P59 助教授（運営委員）、P49 助手（試験統計家）の任命が承認された。

また、P59 助教授から、CASE-JEx 試験のプロトコル、調査票、同意文書について、以前からの変更点として、調査期間を2006年1月～2008年12月末日とすること、対象患者を CASE-J 試験で2006年以降も調査が可能な患者で、追跡調査の協力に同意が得られた患者とすること、1年ごとに調査すること、追跡方法としては調査票を記載し、FAX 又は郵送で送付すること（Web システムは使用しないこと）、1月1日から12月31日までの経緯をまとめて、翌年1月に調査項目を報告すること等の点につき、重点的に説明がなされ、委員の間で議論がなされた。（【第4回 CASE-J 運営委員会議事要旨】）。

2007年1月23日、P11 教授と P13 教授の連名で、CASE-J 試験担当医に対し、CASE-JEx 試験への参加確認のアンケートが送付された。

4.34.2. 武田薬品からの寄附金等

2007年1月31日、京都大学は武田薬品に対し、「CASE-J 追跡調査に伴う基金について（依頼）」という文書で、CASE-J 追跡調査のため6億円の支援を要請した。

2007年2月5日、P11教授とP13教授の連名で、武田薬品に対し、CASE-J試験と同様にCASE-JEx試験の推進にも協力を求める文書を出した。

2007年4月18日、武田薬品から京都大学に対し、「EBM共同研究センターにおける高血圧患者を対象とした臨床研究助成」という目的で、総額6億円(2007年5月2億円、2008年1月2億円、2009年1月2億円の分割寄附)の寄附金申込がなされ、同月26日、医学研究科専攻長会において承認された(【寄附金申込書、武田薬品からの寄附金受入状況データ】)。

2007年度から2013年度においてEBMセンターが武田薬品から受け入れた奨学寄附金の収入及びこの支出の状況は次のとおりである。

	収入(受入額)	支出
2007年度	384,000,000円 ⁴⁰	173,369,781円
2008年度	192,000,000円	137,107,958円
2009年度	0円	51,887,214円
2010年度	0円	47,997,572円
2011年度	0円	45,995,790円
2012年度	0円	41,175,575円
2013年度	0円	434,371円

各年度で1000万円を超える費目の支出項目と金額は、2007年度については、特別調査謝金117,390,000円(12ヶ月毎調査票作成、1症例30,000円)、EBMセンター人件費38,935,687円(研究員2名、技術系5名、事務系2名)があり、2008年度については、特別調査謝金84,890,000円(12ヶ月毎調査票作成、1症例30,000円)、EBMセンター人件費39,269,176円(研究員2名、技術系5名、事務系2名)があり、2009年度から2012年度まではEBMセンター人件費のみであり、2013年度は存しなかった。

4.34.3. その後の経緯

2009年6月7日、CASE-J Ex解析方針検討会が開催され、P11教授(司会者)、P12教授、P16教授、武田薬品の担当者4名、EBMセンターからはP13教授、P59助教授、P7氏、P49助手、P70助手が出席した。

P59助教授がCASE-J Exの現況につき説明した後、P49助手がCASE-J試験からの追加・変更点を主に解析方針について説明し、協議がなされた(【CASE-J Ex解析方針検討会議事要旨】)。

⁴⁰ 京都大学全学経費として2%、医学部管理運営経費として2%、合計4%控除した後の金額。2008年度も同じ。

2009年10月3日、CASE-J Ex 解析結果報告会が開催され、P11 教授、P12 教授、P16 教授、武田薬品の担当者1名、P3 教授、P13 教授、P59 助教授、P7 氏、P49 助手、P70 助手及び EBM センターCRC が出席した。

P59 助教授の司会で進行し、CASE-J Ex の経緯につき P7 氏から説明がなされた後、P49 助手から CASE-J Ex 解析結果について説明がなされた。心血管系イベントの群間比較では差は見られず、糖尿病の新規発症の群間比較では CASE-J 試験時と基本的な傾向は変わらなかった。

4.34.4. 学会発表

欧州高血圧学会（ESH2010）で、P59 助教授が CASE-J Ex 試験の結果について発表を行った（【P59 助教授ヒアリング】）。

2010年7月24日、CASE-J Ex 試験参加医師を対象とした CASE-J Ex 成績報告会が開催された（【CASE-J Ex 成績報告会の案内】）。

4.34.5. 論文掲載

CASE-J Ex 試験の結果に関する論文は、2011年8月11日、Hypertension Research に掲載された。なお、この論文では P7 氏が EBM センターの一員として著者に加わっているが、過去に武田薬品に所属していた旨の記載はない。また P12 教授、P59 助教授、P13 教授、P11 教授らが、武田薬品とファイザー製薬両方から講演料を受領していることを開示している。また ACKNOWLEDGMENTS の項目において「The Case-J Extension was funded by EBM Research Center, Kyoto University of Graduate School of Medicine with an unrestricted grant from Takeda Pharmaceutical.」と記載されている。

4.35. 京大関係者における武田薬品との個人的利害関係の有無

4.35.1. 大学に届出のあった兼業報酬

京都大学における兼業に関するデータは、2006年以降のものが保存されており、CASE-J 試験に関係した京都大学の研究者のうち3名については武田薬品との間で兼業や単発の講演を行っていた。

うち1名（以下「個人報酬取得者 α 」という。）については、2006年から2013年の8年間のうち、臨床試験アドバイザー、講師、編集業務等の用件で、2006年及び2007年については年間200万円を超える金額、2012年及び2013年については年間100万円を超える金額、残りの年については年間10万円を超える金額の兼業報酬を得ていた。

うち1名（以下「個人報酬取得者 β 」という。）については、2010年から2014年の4年間に、講師等の用件で、年間10万円を超える兼業報酬を得ていた。

残り1名（以下「個人報酬取得者 γ 」という。）については、2014年に10万円を超える兼業報酬を得ていた。

4.35.2. 大学に届出がされず、調査により自主申告のあった報酬

京都大学では、一定の個人的報酬については、大学への届出を要しない取扱いとしていくところ、当委員会からCASE-J試験に関係した京都大学の研究者に対して、このような報酬の有無の申告を求めたところ、1名から報酬を得た旨の申告がなされた。

その1名（前記個人報酬取得者 β ）については、講演料、技術指導料等として、2006年に10万円を超える金額、2007年には200万円を超える金額、2008年及び2009年には100万円を超える金額、2010年には10万円未満の金額を受領していたとの申告がなされた。

5. 当委員会の判断

5.1. 判断の前提となる事項

当委員会は、CASE-J試験⁴¹における複数の事項について、問題となる利益相反に該当するか否かという観点から調査を行った。この調査に基づく判断を示す前提として、利益相反の意義について、当委員会の理解を以下に述べる。

5.1.1. 利益相反の意義・位置付け

利益相反とは、国民の健康、福祉の向上に向けた医学研究を実施する社会的責務と産学連携活動に伴って生ずる研究者個人の利害が衝突する状態を指し、これに対して、当該研究者が属する組織は、社会と患者からの信頼を確保し、損なわないために、自ら利益相反に関する指針を策定し、説明責任を社会に果たし、透明性確保を基本にしながら適切な利益相反状態のマネジメントを積極的に行うべきであるとされる（2013年12月20日日本学術会議臨床医学委員会・臨床研究分科会提言「臨床研究に係る利益相反(COI)マネジメントの意義と透明性確保について」）。

もっとも、後述のとおり、わが国において利益相反管理の重要性への認識が大学関係者等に一般化されるに至ったのは最近のことである一方で、CASE-J試験が開始されたのは現時点から14年前であり、今日における利益相反への一般的理解のみを本報告書で述べるのが適切か否かという議論が存する。

本報告書で利益相反問題を論じる最大の目的は、CASE-J試験における利益相反問題の状況を明らかにし、問題がある場合には再度の同種問題発生を防ぐべく対応策を講じることにより、京都大学における今後の利益相反マネジメントをより望ましいものとし、より一層の社会的信頼を得ることにある。しかしながら、将来の規範を過去の研究行為に遡って

⁴¹ 本報告書では、CASE-J Ex試験を含む意味で、CASE-J試験と呼んでいる箇所がある。

一方的に当てはめるのは CASE-J 試験に携わった研究者にとって公平とは言い難く、また、関係者に限らず一般的にも研究活動の自由に対する萎縮的効果をもたらすおそれもあり、ひいては臨床研究によって生じる新たな医学的知見によって得られる国民の健康向上という利益が損なわれるおそれが無いとはいえない。また、CASE-J 試験の施行当時における利益相反に対する一般的理解を明らかにした上で判断することは、CASE-J 試験に参加した患者や医師との関係においても必要であると考えられる。

そこで本報告書では、CASE-J 試験について、試験実施当時の理解に基づく当てはめを行うことを基本としつつ、それに加えて今後の利益相反マネジメントの充実化に必要な範囲で、利益相反に関する今日的理解に基づく当てはめを行うものとする。

5.1.1.1. CASE-J 試験開始当時の状況

1964 年、世界医師会により「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」(ヘルシンキ宣言)が採択され、2000 年には、研究の資金源や起こり得る利益相反等に関し、倫理審査委員会への情報提供、被験者への説明や刊行物への明言が必要である旨修正された。

他方で、わが国においては、2002 年 11 月 1 日の「利益相反ワーキング・グループ報告書」(文部科学省)、2002 年 6 月 17 日の「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)、2003 年 7 月 30 日の「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省)⁴²により利益相反への対応が検討されつつあった。この「臨床研究に関する倫理指針」では、インフォームド・コンセントに関する事項として、研究者等が臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、「資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり」について十分な説明を行わなければならない。」とされ、研究計画書への記載事項にも挙げられている。

しかし、CASE-J 試験のプロトコルが承認された 2001 年当時は、まだ日本国内において CASE-J 試験を対象とするような倫理指針が存在しておらず⁴³、臨床研究に携わる研究者においても利益相反に関する理解が一般化するには至っていなかった。⁴⁴

5.1.1.2. その後の状況

2008 年に厚生労働省から「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」が

⁴² <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2b.html>

⁴³ 当委員会から京都大学 医の倫理委員会に問い合わせたところ、当時は日本全体でも、京都大学でも利益相反に関する対応は一般的に行われていなかったと考えられる旨の報告がなされた (【当委員会に対する京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会報告書】)。

⁴⁴ 前掲「平成 25 年 12 月 20 日日本学術会議臨床医学委員会・臨床研究分科会提言「臨床研究に係る利益相反(COI)マネジメントの意義と透明性確保について」においても、「日本においては、2003 年の厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針、2006 年の文部科学省検討班による COI 指針策定ガイドラインの公表後から COI の認識が広まった。」とされている。

公表された。この指針では、「個人としての利益相反」(COI)とは、「具体的には、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。」と定義付け、「公正かつ適正な判断が妨げられた状態」としては、「データの改ざん、特定企業の優遇、研究を中止すべきであるのに継続する等の状態が考えられる。」としている。

2011年には、日本医学会により「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」が公表され、同じ年に日本製薬工業協会から「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」が公表された。

2013年に高血圧治療薬バルサルタンの臨床研究に関する疑義が社会問題化したこと等を契機として、2013年12月20日日本学術会議臨床医学委員会・臨床研究分科会提言「臨床研究に係る利益相反(COI)マネジメントの意義と透明性確保について」(以下「日本学術会議利益相反提言」という。)、2014年2月改定日本医学会「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」(以下「日本医学会改定ガイドライン」という。)、2014年3月27日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提言「我が国の研究者手動臨床試験に係る問題点と今後の対応策」(以下「日本学術会議研究者主導臨床試験提言」という。)などが公表され、そのような流れの中で、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」と文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」が厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」として統合され2014年12月22日に告示された。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では研究の信頼性確保のための利益相反の管理規定が明確化された。

5.1.1.3. 京都大学の制度・運用

5.1.1.3.1. 京都大学全学の制度・運用

(1) 利益相反関連制度

京都大学においては2007年に「京都大学利益相反ポリシー」を策定し、利益相反の定義、大学としての基本姿勢及び大学の体制について定めを置いた。

また、これと同時に「京都大学における教職員等の利益相反行為の防止等に関する規程」(達示第76号。以下「旧京大規程」という。)を設置し、同年4月1日から施行した。数次の改定を経て、2014年4月1日から「国立大学法人京都大学利益相反マネジメント規程」と名称を変更して施行した。

旧京大規程では、第2条で「利益相反」について「教職員等が産官学連携活動を行うことに伴い、企業等から実施料収入、兼業報酬、未公開株その他の利益を得ている場合において、当該利益を得ていることに起因して自己又は企業等の利益を優先することによって当該教職員等の本学における適正な職務の遂行が阻害されること。」と「教職員等が兼業活動を行うことに伴い、……本学における適正な職務の遂行が阻害されること。」という二種

類の定義を置き、これら「利益相反に該当する状況を当該教職員等自らが生じさせる行為」を「利益相反行為」と定義付け、「教職員等は、高い倫理性を保持し、利益相反行為を行ってはならない。」(第 5 条)とし、利益相反審査委員会が定める提出基準に基づき、で「産官学連携活動……を行う教職員等は、利益相反に該当する状況を生じさせることを防止するため、自己申告書を部局の長……に提出しなければならない。」(第 11 条)と定めていた。

(2) 兼業関連制度

2004 年 4 月 1 日制定の「国立大学法人京都大学に勤務する教職員の兼業に関する指針」(以下「兼業指針」という。)では、「継続的又は定期的に」所定の行為をする場合が「兼業」とであると定義されている。

5.1.1.3.2. 京都大学大学院医学研究科の制度・運用

5.1.1.3.2.1. 各種規程類の制定

京都大学大学院医学研究科においては、京都大学全学に先立ち、2004 年 12 月 22 日に教授会で「利益相反(利害の衝突)マネジメントの原則」が承認され、2006 年 10 月 26 日に教授会で「京都大学大学院医学研究科利益相反マネジメントポリシー」(以下「医学研究科利益相反ポリシー」という。)及び「京都大学大学院医学研究科に係る利益相反マネジメント実施要綱」(以下「医学研究科利益相反マネジメント実施要綱」という。)が制定され、同年 12 月から施行された。

2009 年 4 月からは医の倫理委員会に研究計画書を提出する際には利益相反に関する自己申告書の添付が義務付けられた(【当委員会からの問い合わせに対する医の倫理委員会からの報告書】)。

5.1.1.3.2.2. 医学研究科利益相反ポリシー

2006 年 12 月施行時点における医学研究科利益相反ポリシーでは、利益相反の意義について、「産官学連携活動に伴う行為が法令には違反していないが、社会から『医学研究科における責任が十分に果たされていないのではないか』と見られる可能性がある状態」と定め、これをさらに、①個人としての利益相反(職員等個人が、産官学連携活動に伴って特定の企業等から得る利益と、職員等個人の本学における責任(教育・研究・診療)が衝突・相反している状態)、②医学研究科(組織)としての利益相反(医学研究科(組織)が、産官学連携活動に伴って特定の企業等から得る利益と、医学研究科(組織)の社会的責任(教育・研究・診療)とが衝突・相反している状態)、③責務相反(略)の 3 つに分類している。

そして、利益相反マネジメントの方法・手続として、「医学研究実施者」は、自らの産官学連携活動に伴い生じる利益相反の状況を明らかにするため、医学研究科利益相反マネジメント実施要綱に基づいて、事前申告書及び利益相反自己申告書により開示するものとし

ている。ここで「医学研究実施者」の意味について、「医学研究科において、医学研究を実施する教員、医師、研究者、及び薬剤師、看護師、コーディネーター等の臨床研究協力者、並びに医学研究科長、病院長、学内委員会の委員・審査員、産学連携スタッフ等の医学研究関係者をいう。ただし、ティーチングアシスタント及びリサーチアシスタントは除く。」と規定されている。

5.1.1.3.2.3. 医学研究科利益相反マネジメント実施要綱

2006年12月施行時点における医学研究科利益相反マネジメント実施要綱⁴⁵は、「マネジメントの概要」、「利害衝突の判断基準事例」及び「Q&A」の三部構成となっており、「マネジメントの概要」では、①医学研究実施者は、「利益相反マネジメントの対象に該当しないと推定する行為」を定めた「ケースⅠ」（後述）に相当すると判断した場合には、事前申告書にその由を記載し兼業審査委員会等に提出するが、利益相反自己申告書の提出を必要としない一方で、「ケースⅡ」（後述）に相当すると判断した場合には、研究毎に事前申告書にその由を記載すると同時に、利益相反自己申告書を作成の上、利益相反審査委員会に提出して、その承認を受けるものとされ（第1項）、②前記①の提出時期は新たに産官学連携活動を実施しようとする場合、又は医学研究実施者の得る経済的利益や経営関与に新たな変更が生じた場合とし、それ以外は定期審査として毎年5月に提出を求めるものとされ（第2項）、③薬剤師、看護師、コーディネーター等の臨床研究協力者及び、医学研究科長、病院長、学内委員会の委員・審査員、産学連携スタッフ等の医学研究関係者については、前二項にかかわらず当分の間、病院長及び、利益相反審査委員会の求めに応じて利益相反自己申告書等を提出するものとされた（第3項）。

「利害衝突の判断基準事例」は、「ケースⅠ（許容できる活動事例）」と「ケースⅡ（利益相反審査委員会・所轄委員会等での審議及び承認の後に初めて許可される活動事例）」に分けて、それぞれ複数の具体例が紹介されている。「ケースⅠ」に該当する場合には、「利益相反自己申告書」の提出は原則として不要（「事前申告書」の提出は必要）とされる一方で、「ケースⅡ」に該当する場合には、事前申告書にその由を記載すると同時に、利益相反自己申告書を作成の上、利益相反審査委員会に提出し、承認を受ける必要があるとされ、さらに臨床研究に関しては、医学研究実施者の利益相反に関する状況を被験者に開示して同意（インフォームドコンセント）を得なければならない、とされている。

「ケースⅠ」に該当する場合として、(a)企業等「に係る兼業活動に『国立大学法人京都大学に勤務する教職員の兼業に関する指針』（以下「兼業の指針」という）の範囲内で従事する場合。具体的には、診療行為、技術顧問・技術指導やコンサルタント等を含む全ての兼業活動に従事した時間が週8時間を越えず、その報酬の総額が本務で受ける前年の給与総額を越えないで従事する場合。ただし、同一企業等から得られた兼業による収入が年間

⁴⁵ 同要綱は2010年、2014年に改正されているが、以下では制定当時のものに基づき説明する。

100万円以上の場合はケースⅡ(a)に含まれる。」、(b)依頼された論文、企業等「において、兼業に該当しない短時間で単発の臨時講義、セミナー、ワークショップ、診察行為、技術顧問・技術指導やコンサルタント等を実施する場合で、謝礼金及び旅費を受け取る行為であり、恒常的でない場合。短時間とは、授業及び研究指導に、障害のない期間を意味し、概ね1週間以内で、かつ実従事時間が10時間以内程度をいう。ただし、同一企業等から得られた単発の臨時講義・講演等による収入が年間100万円以上の場合はケースⅡ(a)に含まれる。」などが挙げられている。

他方で「ケースⅡ」に該当する場合として、「(a)医学研究実施者（配偶者、一親等及び生計を一にする二親等の家族を含む）が、産官学連携活動の相手先同一企業等から、年間100万円以上の収入を得ている場合、あるいは相手先同一企業のエクイティを保有している場合。」、(c)ある企業等から経済的利益もしくは研究資金提供を受けている医学研究実施者（配偶者、一親等及び生計を一にする二親等の家族を含む）が、自ら発明した技術または得られた研究成果に基づいて、当該企業等が求める臨床研究・治験に関与する場合（略）。臨床研究において利益相反があるにもかかわらず、医学研究実施者が当該研究に関与することには、正当な理由が必要となる。」と記載されている。

「Q&A」では、「Q5 企業からの寄附講座の医学研究実施者が、当該企業の薬品の治験・臨床研究に携わる（責任医師、分担医師）ことは問題ないでしょうか？」という質問に対して、「A5 CaseⅡ(c)に当てはまります。当該講座の教授は、責任医師にならないようにして下さい。教授以外の医学研究実施者が責任医師・分担医師になる前に、事前に利益相反審査委員会に対して利益相反自己申告書による開示と「兼業審査委員会等」での承認が必要です。」と記載されている。

5.1.2. 利益相反の意義に関する本報告書の立場

5.1.2.1. 利益相反の意義と分類

本報告書では、問題となる利益相反の意義について、製薬企業から提供された経済的利益・役務によって、大学や大学研究者が携わる、当該製薬企業の薬剤を対象とする臨床研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない状態にあったか否か⁴⁶という基準を今日において適用されるものとして用いる。

このような状態には、具体的には、①実際に試験結果・発表の改ざん、捏造がなされた状態（以下「研究不正状態」という。）、又は改ざん、捏造がなされたのではないかと懸念が表明されかねない状態（以下「研究不正懸念状態」という。）、②大学や大学研究者に求められる独立性が損なわれる程度に当該製薬企業が臨床試験に介入したため、公正かつ適正な判断が損なわれた状態（以下「独立性喪失状態」という。）、又は大学や大学研究

⁴⁶ 2008年厚生労働省「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」参照。

者に求められる独立性が損なわれる程度に当該製薬企業が臨床試験に介入したため、公正かつ適正な判断が損なわれたのではないかという懸念が表明されかねない状態（以下「独立性喪失懸念状態」という。）、③前記①②の状態には無いとしても、当該製薬企業を不当に優遇したことにより、公正かつ適正な判断が損なわれた状態（以下「資金提供者不当優遇状態」という。）、又は当該製薬企業を不当に優遇したのではないか（ひいては公正かつ適正な判断が損なわれたのではないか）と懸念が表明されかねない状態（以下「資金提供者不当優遇懸念状態」という。）が考えられる。

以下では、上記の「研究不正状態」、「独立性喪失状態」及び「資金提供者不当優遇状態」を「問題となる利益相反発生状態」と呼び、「研究不正懸念状態」、「独立性喪失懸念状態」及び「資金提供者不当優遇懸念状態」を「問題となる利益相反懸念状態」と呼ぶ。

問題となる利益相反発生状態	問題となる利益相反懸念状態
研究不正状態	研究不正懸念状態
独立性喪失状態	独立性喪失懸念状態
資金提供者不当優遇状態	資金提供者不当優遇懸念状態

5.1.2.2. 問題となる利益相反懸念状態における説明責任と開示による透明化

今日においては、「問題となる利益相反懸念状態」に至った場合には、「問題となる利益相反」が現実には発生していないことを合理的に説明することが求められる。例えば、データの改ざんや捏造が懸念されるような状況においては、そのような事実が無いことを合理的に説明しなければならないのは当然のことである。

また、製薬企業が研究者に様々な役務を提供した場合には、その量や質によっては、研究者の独立性を喪失させ、あるいはそこまでは至らなくても資金提供者である製薬企業を不当に優遇し、公正かつ適正な判断が損なわれたのではないかと懸念が表明されかねない。そのような事態においては、研究者は、自らの独立性が維持されていることや、製薬企業を不当に優遇しているのではなく、公正かつ適正な判断が損なわれていないことを合理的に説明する必要がある。

このような事態に陥ることを予め避けるためには、製薬企業と大学又は大学研究者との間で適切な契約を締結してお互いの役割分担を明確化し、経済的利益の提供の有無など両者の関係を適切に開示して透明化を図ることが重要である。

以上のとおり、今日においては、問題となる利益相反が現実には発生した状態（問題となる利益相反発生状態）に至ることを防ぐだけでなく、そのような状態に至ったものと第三者から懸念を表明されかねない事態（問題となる利益相反発生懸念状態）を予め防ぐ利益相反マネジメントが求められる。

5.1.2.3. 判断基準時

もっとも、前述のとおり、わが国において利益相反管理の重要性が大学関係者等に一般的に認識されるに至ったのは最近であり、CASE-J 試験が開始された約 14 年前においては、利益相反の概念自体が一般化していなかったものと認められ、前述のとおり、現在と同様の基準を一方的に当てはめるのは適切とはいえない。

そこで本報告書では、CASE-J 試験について、試験実施当時の理解に基づく当てはめを行うことを基本としつつ、それに加えて今後の利益相反マネジメントの充実化に必要な範囲で、利益相反に関する今日的理解に基づく当てはめを行うものとする。

なお、利益相反問題とは別に、研究不正の有無の判断については、別途、京大病院において調査がなされることとなっているが、研究不正に関しては、本報告書では利益相反と関係する範囲で触れる。適宜、京大病院の調査結果を引用することもある。

5.2. 個別の事項ごとの判断

5.2.1. CASE-J 試験に関連する寄附金又は個人的報酬など金銭的側面

5.2.1.1. CASE-J 試験全体の枠組みと奨学寄附金

京都大学が武田薬品から奨学寄附金を受領しつつ、武田薬品の販売する薬剤に関する臨床試験を実施した行為自体が利益相反に該当するという問題提起があり得る。

この点、奨学寄附金が企業の販売促進戦略との関わりから提供されている場合が多いことから、社会からの健全性に対する疑義を招きやすいとの指摘もあるところである。⁴⁷

しかしながら、その一方で、我が国の医科大学の研究費がその半分を外部資金に依存し、その内の 60% 余りを奨学寄附金が占めており、また、年度を越えて繰り越しをすることが可能であるという特徴とも相まって公的研究費の不足を補って臨床研究に使用されてきたといった状況も指摘される中⁴⁸において、製薬企業を資金源とする臨床研究自体を一律に否定することは、薬剤の開発を阻害しかねず、国民の健康と福祉にかえって悪影響が出かねないというべきである（但し、奨学寄附金という方法で臨床試験のために資金を拠出する扱いが今日においては原則として回避されるべきものであることは後述する。）。2003 年に公表された厚生労働省「臨床研究における倫理指針」解説では、わが国の臨床研究を取り巻く状況なども踏まえ「一律に利害関係のある企業と関わりをもつ研究を禁止すれば薬品などの開発を阻害することも考えられる。」とされていることを日本医学会改定ガイドライン 5 頁でも紹介されているとおりである。

また、臨床試験のために必要となる研究資金を拠出する者の大半が当該試験の対象となる薬剤を製造販売する製薬企業にならざるを得ないという現実の中で、大学研究者が製薬

⁴⁷ 日本学術会議研究者主導臨床試験提言 5 頁

⁴⁸ 日本学術会議研究者主導臨床試験提言 5 頁、日本学術会議利益相反提言 10 頁

企業から完全に独立して臨床試験を実施するよりも、製薬企業が持つ自社薬剤等に関する独自の情報も加味し、情報共有を図りながら臨床試験を行うことによって、質の高い臨床試験が実施可能となる、という積極的な側面を指摘する論者も存するところである。⁴⁹

ただし、奨学寄附金による資金拠出方法については、奨学寄附金が医学研究振興という趣旨に応じてある程度機動的に利用できる反面、大学における配分体制や使途が不透明であるという批判もなされてきたところであり⁵⁰、2013年11月15日に一般社団法人全国医学部長病院長会議で策定された「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」(以下「医系大学等COIガイドライン」という。)を受け、今日においては、京都大学では臨床研究目的で製薬企業から提供される金銭については奨学寄附金ではなく受託研究契約又は共同研究契約の枠組みにおいて受け入れるよう指導している。また、製薬企業側においても、2014年4月22日日本製薬工業協会「製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方」において自社医薬品に関する臨床研究に対する資金提供等の支援は契約により実施することとし、奨学寄附金を今後自社医薬品に関する臨床研究に対する資金提供の支援方法としては用いないこととされている。

以上のとおり、2001年以降、武田薬品から奨学寄附金を受領し、これをCASE-J試験のために使用した行為自体は、問題はないというべきである。

もともと、今日において同様の臨床研究を実施しようとする場合には、寄附者である武田薬品の役割を明確にするため、原則として、奨学寄附金としてではなく契約としての処理をすることとなる(医系大学等COIガイドライン)。

5.2.1.2. 寄附金の使途

武田薬品又は日本高血圧学会からの寄附金の使途は、調査の結果として当委員会が認めた事実の項目で説明したとおりである。特段問題がある支出は認められなかった。

なお、CASE-J試験の試験参加医師に貸与するパソコンその他京都大学における会計処理が困難な経費については、武田薬品から成人血管病研究振興財団及びワックスマン財団を経由して日本高血圧学会に寄附された寄附金から賄われた旨、JD報告書で紹介されている。

5.2.1.3. 京都大学研究者が武田薬品から得た個人報酬等

CASE-J試験に関与した京都大学研究者が武田薬品から得た個人報酬等の状況については、前述の当委員会が認めた事実関係のところで記載したとおりである。

本報告書は利益相反問題を対象としているところ、一般に利益相反については個人としての利益相反と大学としての利益相反を分けて整理されており、個人としての利益相反については、個人が得る収入と当該個人の大学における責任が相反する状態をいうものとさ

⁴⁹ 山崎力「医師もMRも幸せにする患者のための情報吟味 ディオバン事件以降の臨床研究リテラシー」262頁(2014年、株式会社SCICUS)

⁵⁰ 日本学術会議利益相反提言10頁

れていることから、CASE-J 試験に関係した京都大学研究者の個人報酬についてここで触れるものであるが、この利益相反の定義からも分かる通り、研究者が個人報酬を得ること自体が問題なのではなく、それにより当該個人の大学における責任が相反している（又はそのように懸念される）場合、大学としてどのようにマネジメントするのが重要であることを指摘しておく。

（１）個人報酬取得者 α について

まず個人報酬取得者 α についていうと、京都大学の規則に基づき届け出られているものについては、京都大学との関係において問題はない。また、個人報酬取得者 α の地位、経験、実働時間等からしても、社会的相当性を逸脱しない範囲のものであったと判断した。

また、医学研究科利益相反マネジメント実施要綱では、同一企業からの収入が年間 100 万円以上の場合には事前申告書及び利益相反自己申告書の提出が必要であり、臨床研究に関しては、利益相反に関する状況を被験者に開示して同意（インフォームドコンセント）を得ることが必要とされていたが、同実施要綱が施行されたのは、2006 年 12 月 1 日からであり、上記の 2006 年（11 月分まで）の講演料による報酬は、基本的に、同実施要綱の適用対象外であったと考えられる。

他方で、2006 年（12 月分）及び 2007 年の講演料による報酬は、本来であれば、利益相反事前申告書及び利益相反自己申告書の提出対象であったが、この制度自体が教職員の義務ではなく拘束性を持たないものとして開始され、とりわけ制度導入直後の時期は実情として届出率も高くはなかったことや、当委員会の調査によると、特に制度導入直後の時期においては、教職員や、教職員と産官学連携活動を行う企業等に対して広く周知されていなかった実情が窺われることもあり、同要綱に沿った届出等の手続がなされていなかったものと認められる。

（２）個人報酬取得者 β について

次に個人報酬取得者 β についていうと、京都大学の規則に基づき届け出られているものについては、京都大学との関係において問題はない。また、個人報酬取得者 β の経験、地位、実働時間等からしても、社会的相当性を逸脱しない範囲のものであったと判断した。

京都大学に届け出られていないもののうち、2006 年から 2009 年の報酬については、個人報酬取得者 β の身分上、当時は兼業指針の対象とはならず、京都大学に届け出られていなくても問題はない。

また、2007 年には 200 万円を超える金額、2008 年及び 2009 年には 100 万円を超える金額を受領しているが、当時の個人報酬取得者 β の経験、地位、実働時間等からしても、社会的相当性を逸脱しない範囲のものであったと判断した。

他方で、医学研究科利益相反マネジメント実施要綱については、「医学研究実施者」を利益相反事前申告書等の適用対象とする旨、定められている。「医学研究実施者」については、医学研究科利益相反ポリシーおよび医学研究科利益相反マネジメント実施要綱上、任期を付さない教職員に限定していないので、それ以外の有期雇用教職員等も適用対象に含まれ

ていると解するのが自然である。したがって、個人報酬取得者 β は、本来であれば、報酬額が年間 100 万円を超えていた 2007 年、2008 年及び 2009 年の報酬については、同要綱に従った届出をする必要があったといえる。しかし、当委員会の調査によると、当時の医学研究科の運用の実情として、有期雇用教職員等について利益相反マネジメント実施要綱の適用が周知徹底されておらず、大学事務局側及び個人報酬取得者 β のいずれにおいても、当時、届出の必要性の認識が乏しかったことが窺われ、同要綱に沿った届出等の手続をしていなかったものである。

(3) 個人報酬取得者 γ について

個人報酬取得者 γ の報酬は、そもそも 2014 年のものであって、CASE-J 試験及び CASE-J Ex 試験には関連性がないものであるが、いずれにせよ全て京都大学の規則に基づき届け出られているので、京都大学との関係において問題はない。

また、個人報酬取得者 γ の経験、地位、実働時間等からしても、社会的相当性を逸脱しない範囲のものであったと判断される。

以上のとおり、各個人報酬取得者が得た報酬自体については、いずれも社会的相当性を逸脱するものではなく、また、上記で述べた実情も勘案すると、各個人報酬取得者の責めに帰すべき京都大学の制度乃至運用に対する違反行為は存しないと判断した。ただし、個人報酬取得者 α 及び β の箇所で述べたとおり、京都大学としては、利益相反マネジメントの周知徹底が足りなかった部分もあり、組織体制として反省を要する点である。利益相反マネジメントの周知徹底については、最後に「大学における今後の対応」の箇所で述べる。

もっとも、今日においては、「資金提供者不当優遇懸念状態」を回避するためには、学会・論文発表時に個人報酬等が存する事実を開示するなどして透明性を図ることが求められるところである。

5.2.2. CASE-J 試験の実施過程における武田薬品の働きかけに関する事項

5.2.2.1. プロトコル

CASE-J 試験の立ち上げ段階で、プロトコルや患者説明文書の作成などを武田薬品が全面的に支援したのではないかと、という問題である。

「当委員会が認定した事実関係」の箇所で記載したとおり、①プロトコル及び患者説明文書などについては、プロトコル作成委員会において原案を作成したものを CASE-J 試験委員全体を対象とする全委員プロトコル検討会において検討し、第 1 回運営委員会において最終案として確認されていること、②その後、第 1 回独立データモニタリング委員会でも更なる提案がなされ、完成に至ったものであること、③この間、第 1 回プロトコル委員会に提出された「CASE-J 実施要綱 (案)」を出発点として、様々な委員により議論がなされ度重なる修正が加えられ、全委員プロトコル検討会に提出された時点までに 12 回もの改訂がなされた形跡も窺えること、④武田薬品担当者がプロトコル作成委員会に出席したこ

とが議事録に記載されているが、全委員プロトコル検討会及び運営委員会には議事録に武田薬品担当者が出席者として記載されていないこと、⑤プロトコル委員会では基本的に P1 教授が司会を務めて議論を進行させている一方で、武田薬品の希望や提案として明記されているものはないことからすると、研究者が中心になって議論が進められたように見受けられること、⑥第 1 回プロトコル作成委員会の前に開催された CASE-J 打ち合わせ会において、P3 教授が自己が他に関与した臨床試験での経験をもとにプロトコル作成の組織体制を提案していることなどからも分かる通り、同教授が統計専門家かつ他の臨床試験での実務も経験した者として議論の中心的役割を果たした様子が窺えること、⑦P7 氏のヒアリング結果において武田薬品が過去に実施した臨床試験プロトコルを資料提供したと説明しているものの、議事録の配布資料欄からはどの資料か判然とせず、少なくとも議論の中心として提供された資料ではないと認められること、⑧また、P7 氏のヒアリング結果において、武田薬品からプロプレスの有効性や安全性について治験段階の結果を報告し、プロトコルの項目等の形式面について助言したと述べているが、その説明からも武田薬品が行った情報提供は治験段階のものや形式面が中心であったものと推測されること等の事実からすると、確かに武田薬品の関与がないとまではいえないが（特に、第 1 回プロトコル委員会に提出されてその後の議論のたたき台となった最初の CASE-J 要綱（案）の作成者は不明であるものの、武田薬品担当者が読み上げていることからすると、武田薬品において提供した可能性もある。）、プロトコル等の作成にあたり中心的な役割を果たしたのは、P1 教授、P3 教授などプロトコル作成委員会の委員であったと認められる。

したがって、プロトコル作成に関しては、「独立性喪失状態」やそれが懸念される状態ではなく、この点は当時においても現在の基準に照らしても問題はないというべきである。

なお、いわゆる医師主導型臨床試験において、製薬会社が果たすことができる役割として、プロトコル等作成への関与が一切認められるべきではないというべきなのかは議論があるかも知れないところである。⁵¹この点、今日においては奨学寄附金ではなく契約による処理が求められるところ、契約による処理として透明性を確保すると共に、臨床研究における客観性と信頼性を確保するために研究者の独立性を維持するという前提のもとで、企

⁵¹ 最近の文献(宮崎輝彦「企業とアカデミアの間で契約を取り結ぶ立場から考慮すべき COI 管理の要件」薬理と治療 Vol.42 suppl.2 2014, s103 頁, s105 頁)は、医師主導研究は定義や実態があいまいであり、①医薬品研究であっても、着想から研究企画、プロトコル作成、実施主体のすべては医師独自で行い、資金も科研費など公的資金導入、準公的助成金等を導入して実施する場合、②着想から研究企画、プロトコル作成、実施主体のすべてを医師独自で行い、資金の一部またはすべてを製薬企業からの直接の奨学寄附金で賄って実施する場合、③着想、研究企画は、企業専門家と医師共同で煮詰めてプロトコル作成を行い、実施主体は、医師独自で行い、資金の大部分を製薬企業から導入する場合、④着想、研究企画など、企業専門家がプロトコル作成を行い、実施主体は医師であるが、データ収集、解析等は企業に依存する場合などがあり、企業が資金提供する限り、利益相反のない研究はありえないことや、企業側が、単に資金提供者としてでなく、臨床試験の諸相で介入してくることは、よく知られた事実であると指摘する。

業と大学研究者（医師）との役割分担を明記することにより、製薬企業の一定の関与のもとに臨床試験を実施することも許されるものと解する。⁵²

もっとも、今日における基準としては、武田薬品担当者がプロトコル作成に関与する場合には、「資金提供者不当優遇懸念状態」に陥ることを防ぐため、関与の内容、資金提供の有無等を契約により明確化すると共に、その事実をプロトコルにも開示すべきである。

5.2.2.2. 患者説明文書

患者説明文書作成にあたっては、P3 教授らプロトコル作成委員である大学研究者が中心的役割を果たしており、武田薬品の関与の有無は不明であるが、あったとしてもごく一部であり、「独立性喪失状態」やそれが懸念される状態を生じさせるものではなかった。

患者説明文書の内容については、一部の記述のみを取り出した場合には、カンデサルタンのほうがアムロジピンよりも有用であると理解され得る記述があり、改善の余地があるというべきであるが、どちらが良いのかは分からないことも明記されており、両薬剤の比較検証試験であるということを前提として読めば、そのような予断を与えるとまではいえず、この記述のみをもって、「資金提供者不当優遇状態」やそれが懸念される状態が存したとまでは認められない。

また、京都大学医の倫理委員会のみならず、全国の他の試験実施施設においても、この点に関する疑問が呈された形跡が見当たらないことも、指摘できる。

以上からすると、当時の基準としては、患者説明文書に利益相反に関する問題があったとは認められない。

もっとも、京都大学が委託する試験であるとの説明はあるものの、資金源に関しては明確な記述はない。今日においては、資金源を開示して透明化を図ることにより、「資金提供者不当優遇懸念状態」の解消を行うことが求められる。

5.2.2.3. システム選定の経緯について

CASE-J 試験に使用するために EBM センターが購入したシステムの選定において、武田薬品の意向が働いたのではないかと、という問題である。

この点について、当委員会が認めた事実関係の箇所ですべて述べたとおり、①第 1 回京阪神データセンター懇談会において、CRO4 社からのプレゼンテーションがなされた後、3 社から京都大学に対して提案書が提出され、京都大学における検討の結果、その後の第 1 回 DMS 開発打ち合わせ会議において、新しい時代に対応できるよう Web 登録によるシステムが望ましいとされ、3 社のうち 1 社のシステムはアメリカでの販売例があるものの、ただちに日本語に変換することが不可能ということもあり、残りの 2 社である C 社と B 社のシステムで検討したい旨の説明がなされている経緯、②武田薬品担当者は京都大学からの「サーバ

⁵² 2014 年 4 月 22 日日本製薬工業協会「製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方」参照

一を外部に設置する方法が合理的と思われるか。」という質問に対して、「現段階では紙ベースで実施しているため解らない。」「専用回線は引いたほうがよい。」ということのみを発言しているだけであり、議論には基本的には加わっていなかったことが窺えること、③その他に武田薬品が積極的に業者選定に関与した形跡は当時の資料からは窺えないこと、④学内の規則に沿った手続を経て業者の選定がなされており、その手続中でも B 社と C 社を選定する理由について詳細に説明されていることなどからすると、システム選定にあたって武田薬品の影響が働いた事実は認められない。

5.2.2.4. 試験参加医師募集に関する行為

2001年1月23日の第4回プロトコル作成委員会(プロトコル協議会)において、CASE-J試験に参加する医師の募集にあたり、武田薬品の協力を得る旨決議されていること、当委員会のヒアリングにおいて、P1教授が、武田薬品から試験参加医師候補者の紹介を受けていたが、試験データの客観性は京都大学が担保する以上、当時はこれで問題がないと判断していた旨、述べていること、各地区プロトコル説明会において、武田薬品の担当者が会場の手配などの事務作業を手伝っていた形跡があること等からすると、試験参加医師募集にあたって、武田薬品が候補者リストアップ、説明会の補助など、様々な役務を提供していたものと認められ、増員支援についても同様であったと認められる。

これら自体は、直接的に研究成果に影響を与える事項ではなく、当時の基準としては問題なかったというべきである。

しかし、今日の基準を適用すれば、「資金提供者優遇懸念状態」を惹起させ得るものであり、このような協力体制を実施するには、京都大学と武田薬品との間で適切な契約を締結してお互いの役割分担を明確化すべきであると認められる。

5.2.2.5. 試験参加医師訪問への協力

EBMセンターのCRCが数名で手分けをして、CASE-J試験参加医師のもとを訪問して症例登録の依頼や調査票の回収等をしており、2002年7月以降で確認できるだけでも、北海道から沖縄まで全国各地の試験参加医師のもとを合計132回訪問しており、うち7回は未回収調査票の督促などの用件でP47教授も同行していた。合計132回のうち56回に武田薬品の社員が医師の紹介、CRCの補助等のために同行していたが、上記状況からすると、「独立性喪失状態」及びそれが懸念される状態にはなかったといえる。

他方で、今日においては、京都大学と武田薬品との契約によりお互いの役割分担を明確化することにより、このような役務提供が「資金提供者不当優遇懸念状態」を生じさせないよう求められるところである。

5.2.2.6. 適合患者の選択

EBMセンターのCRCが、武田薬品のMRらと共に試験参加医師の病院を訪問し、医師

の同意のもと、2000名以上の患者のカルテを閲覧し、CASE-J試験の対象患者への該当性を確認して抽出する作業を実施したことがあった。

この抽出段階においては、武田薬品に有利な患者を見分けることは不可能であるから、試験結果に影響を及ぼすものではなく、利益相反の観点からは、当時の基準においては問題とされるべき事項ではなかった。⁵³

しかし今日においては、京都大学と武田薬品との契約によりお互いの役割分担を明確化することにより、このような役務提供が「資金提供者不当優遇懸念状態」を生じさせないように求められるところである。

5.2.2.7. パソコン関連の補助作業

試験参加医師のもとに配布されるCASE-J試験用のパソコンのセッティング、回収、機器の使用方法に関する問い合わせへの回答や不具合対応等は、武田薬品以外の事業者を中心に作業を実施していたが、武田薬品のMR等が試験参加医師に対してこれらの作業を一部補助していた可能性もある。

これらは試験結果に影響を及ぼすものではなく、当時の基準においては問題とされるべき事項ではなかった。

しかし今日においては、京都大学と武田薬品との契約によりお互いの役割分担を明確化することにより、このような役務提供が「資金提供者不当優遇懸念状態」を生じさせないように求められるところである。

5.2.2.8. CRF入力・送付段階におけるデータの改ざんの有無

試験参加医師がEBMセンターにCRFを提出する方法としては、①貸与されたパソコン等に入力してインターネットを通じて送信する方法（Web送信方法）と、②EBMセンターにファクシミリ送信する方法（ファクシミリ送信方法）のいずれかであった。②のファクシミリ送信方法の場合には、医師からのファクシミリ受信後、EBMセンターのCRCが当該ファクシミリの記入内容をEBMセンター内でデータ入力していた。

まず、Web送信方法を選択した場合のうち、①データ入力段階においては、医師固有のID等が必要になるところ、武田薬品にはかかる情報は付与されておらず、武田薬品関係者が医師に無断でデータ入力操作を行ったことを窺わせる特段の形跡は見当たらなかった。また、②送信後の段階においても、武田薬品においてはデータへのアクセス権限は付与されておらず、そのような行為がなされたことを窺わせる特段の形跡は見当たらず、「研究不正状態」又はそれが懸念される状態はなかったと認められる。

⁵³ 本報告書は利益相反の調査を対象としているものであるが、付言をしておく、この行為がなされた2002年時点では、未だ個人情報保護法は施行されていなかったものの、今日であれば、試験参加への同意を得ていない段階の患者を特定し得る個人情報の取得と評価される行為は、同法に違反し、認められないと史料される。

他方で、ファクシミリ送信方法を選択した場合のうち、③ファクシミリ送信後 EBM センターにおけるデータ入力段階については、当委員会における当時の EBM センターの CRC へのヒアリング等の調査によれば、武田薬品関係者が、EBM センター内やその他の場所でデータ入力操作を行っていたことを窺わせる特段の形跡は見当たらなかった。

しかしながら、ファクシミリ送信方法のうち、①ファクシミリ記入段階及び②記入後送信段階においては、京大病院による調査の結果、次の問題が存することが判明した。

すなわち、京大病院による調査の結果、試験参加医師を記入者として EBM センターに送信されたファクシミリ全 1518 症例中 130 通（実登録医師 22 名）について、武田薬品の主として名古屋地区及び四国地区の営業所から送信された履歴が送信用紙に印字されているものが存することが判明した（他の地区からはこのような送信履歴が残されているものは見当たらなかった。）。これらについては、いずれも提出された医師名で発信されたものであった。

これは、武田薬品の関係者等が、ファクシミリに最初から記入をしたか、医師による記入後に加除修正して、医師のデータを改ざんする機会があったことになり、「研究不正懸念状態」にあったといわざるを得ない。

そのため、京大病院では、「研究不正」の有無を調査するため、調査を行い、「当委員会が認定した事実関係」の箇所でも記載したとおり、次のとおりの結果を得た。

（1）記載内容の確認

京大病院において、これらのファクシミリを確認したところ、一旦は記載されていた数値が削除され、別の数値に修正された形跡が不自然に残っていると、選択されたチェック項目が削除され別の項目が選択されている形跡が不自然に残っているなど、改ざんを窺わせる特段の形跡は見当たらなかった。

（2）筆跡確認

京大病院において、これらのファクシミリを確認したところ、記入名義となっていた医師ごとに、その筆跡は相当異なっており、特定の武田薬品関係者等が複数の医師の CRF をまとめて記入していたことは窺われなかった。

（3）試験参加医師への聞き取り調査

京大病院から、前記ファクシミリの CRF の記入名義人となっていた試験参加医師に電話等による聞き取り調査を行った結果、15 名の医師から、武田薬品の担当者に送信をしてももらったことがあったかも知れないが、自ら CRF を作成していたものであり、武田薬品の担当者に作成させることはしなかった旨の回答を得た。

このような調査結果を踏まえ、京大病院においては、武田薬品の MR などの関係者が試験参加医師からの依頼により、医師が作成した CRF を医師に代わって EBM センターに送信したものであり、武田薬品の MR などの関係者が、当初の記入段階や、記入後ファクシミリ送信までの段階で、自社に有利にデータを改ざんしたとは認められない（すなわち、研究不正は存しない。）、と判断する調査結果を出している。

当委員会も、次の理由より、その調査結果を支持する。すなわち、①仮に武田薬品の MR など関係者が、試験参加医師から預かったファクシミリ用紙を自社の有利になるように改ざんしていたのであれば、修正の形跡が残るなど何らかの改ざんの形跡が残っているのが自然であるが、そのような特段の形跡が見られないこと、②問題となったファクシミリは名古屋地区及び四国地区という特定の地区においてのみ存しており、仮に武田薬品の MR などの関係者が改ざんしていたとすれば、少数の特定の者がこれをなしていたものと推測されるところ、そうだとすれば、試験参加医師から預かったファクシミリ用紙を自社の有利になるように改ざんしていた場合には、複数の医師についても同一の筆跡になるのが自然であると考えられるが、実際には、記入名義となっていた医師ごとに、その筆跡は相当異なっており、特定の武田薬品の MR など関係者が複数の医師の CRF をまとめて記入していたことは窺われなかったこと、③仮に武田薬品の MR など関係者が、自社の有利になるように自ら CRF を記入していたのであれば、京大病院の聞き取り調査においても、そのような聴取結果が多数を占めるのが自然であるが、聞き取りの結果としては、15 名の医師が自ら CRF を作成していた、という回答内容であったことに加え、④CASE-J 試験においては、6 ヶ月毎に調査票を提出することになっていたところ、途中でデータを改ざんした場合には、その後の調査票との整合性が取れなくなることが多いと推測され、その場合には、データ入力の段階で EBM センターの CRC が発見したり、イベント評価委員会又は独立データモニタリング委員会で問題として取り上げられて然るべきであると考えられるが、そのような事態が生じた形跡が見当たらないこと、⑤仮に意図的に武田薬品の有利になるように改ざんしており、それによって武田薬品の有利な結果を導いたとすれば、そのような結果は中間解析段階でも生じていたものと推測されるところ、中間解析により明らかに一方の薬剤に有利な結果が出た場合には倫理的観点から試験の中止を勧告する権限を有する独立データモニタリング委員会において、そのような議論がなされた形跡が存しないこと等の事情が、京大病院の上記調査結果を支持する理由である。

もっとも、CASE-J 試験実施当時においても、武田薬品から CRF を送信させるという事態は回避すべきであり、管理面が不十分であったと指摘せざるを得ない。とりわけ今日の基準としては、このように資金提供者である製薬企業が、試験に関するデータに直接触れさせる機会を設ける事態は回避できるように試験実施体制を構築し、「研究不正懸念状態」及び「資金提供者不当優遇状態」を防止する運用する必要がある。

5.2.2.9. 糖尿病新規発症の追加解析提案

CASE-J 試験の結果を武田薬品の有利にするため、糖尿病新規発症を追加解析項目に加えるように、武田薬品の担当者が京大研究者に働きかけたのではないか、また、その働きかけにより CASE-J 試験の結果が武田薬品の有利に変更されたのではないか、という問題である。

この点については、第 3 回運営委員会の時点では既に糖尿病新規発症を追加解析項目に

加える統計解析計画書案が提出されていることから、同委員会で提案されて初めて決定したものでないことが認められる。P50 講師は、同委員会の前に糖尿病新規発症を追加解析項目に加える用意をした経緯について、P47 教授から糖尿病新規発症を含めて複数の解析項目を含む統計解析計画書案を作成するように指示を受けたと述べているのに対して、P47 教授はこの点明確に述べていないものの、P50 講師が講師という立場上、上司である教授に相談せずに独断で決定することはあり得ない旨、述べている。

以上からすれば、武田薬品から京都大学研究者に提案があった可能性は否定できない。

しかしながら、第 3 回運営委員会において、P50 講師が VALUE の結果をスライドで並射しながら説明をしたということからも窺えるとおり、VALUE 試験の結果が与えた影響は相当大きかったものと推測されること、当日の議事内容を見ても各委員において、糖尿病新規発症を解析項目に加えることを当然の前提として、様々な議論がなされていること、糖尿病新規発症だけでなく、他にも様々な追加解析項目関連の議論がなされていることからすると、仮に武田薬品から提案がなされていたとしても、CASE-J 試験と同様の VALUE 試験において糖尿病の新規発症に有意差が見られたため、CASE-J 試験に関与していた研究者等から、CASE-J 試験でも糖尿病の新規発症につき解析したいという提案があがっていたであろうことは容易に推測できる。したがって、武田薬品からの働きかけの有無にかかわらず、糖尿病の新規発症は VALUE 試験の結果をもとに統計解析計画書（案）に追加されていたことは明らかである。また、第 3 回運営委員会では、「糖尿病および高脂血症新規発症率」を解析項目に追加することを前提に議論されており、これを追加しない方向での議論がなされた形跡は見当たらず、この追加自体、同委員会の手続を経て承諾されたものと判断される。これらによれば、武田薬品からの働きかけの影響を受けて適正かつ公正な試験結果が損なわれたとはいえない、と考える。

ただし、そのような試験の解析項目に関する働きかけをするという行為自体が、研究者の独立性を喪失させるものであり、また、資金提供者である製薬企業を不当に優遇して適正かつ公正な試験結果を損なわせるものであるとの懸念を表明されかねないものであり、少なくとも今日においては、大学と製薬会社との間の契約により両者の役割分担を明確化させるなど、慎重な対応が望まれるところである。

5.2.2.10. 糖尿病新規発症割合の算出基準の変更について

CASE-J 試験の結果を武田薬品の有利にするため、糖尿病新規発症の定義を変更するように、武田薬品の担当者が京大研究者に働きかけたのではないか。また、その働きかけにより CASE-J 試験の結果が武田薬品の有利に変更されたのではないか、という問題である。

糖尿病の新規発症割合を解析するためには、試験開始時に糖尿病ではなかった症例数（「登録時未発症症例数」）を母集団として抽出する必要があるところ、P49 助手は「糖尿病ではなかった」ことの判断基準として、当初は、症例登録票②の合併症内容として糖尿病の欄にチェックが入っていない症例数（「登録時未発症症例数②」）をもとに解析してい

たが、その後、症例登録票①の心血管系リスク因子のチェック項目である「Ⅱ型糖尿病（空腹時血糖 ≥ 126 mg/dl、随時血糖 ≥ 200 mg/dl、HbA1c $\geq 6.5\%$ 、75 g OGTTで2時間後の血糖値 ≥ 200 mg/dl、以上のいずれかの所見を有する、または血糖降下薬ないしインスリンによる治療を受けている）」にチェックが入っていない症例数（「登録時未発症症例数①」）をもとに判断することに変更した。患者の背景因子としてⅡ型糖尿病の有無を判断する際に症例登録票①の記載を用いていたことや、症例登録票②の記載は医師の主観に左右される可能性があるが症例登録票①の記載は客観的な基準であることから、その変更は合理的なものであり、判断基準が変更されたことにより結果的に武田薬品に有利な結果が出たものの、そのこと自体は不当とはいえない。

問題は、それがどのような契機でなされたのか、具体的には武田薬品からの指摘により変更されたか否かである。この点、P49 助手は武田薬品からの指摘があったことを認めておらず、仮にそのような指摘があったとしても、それが変更の契機であったことを否定しているが、その裏付けとなる直接的・客観的資料は存しない。他方で、武田薬品側からは、これが武田薬品からなされた提案であるとの説明がなされている。もっとも、これも裏付けとなる客観的資料が存しない。両者の話を整合的に捉えたとすれば、京都大学研究者間の会議に武田薬品の担当者がオブザーバーとして出席し、そこで研究者から出た議論や提案を、担当者が会社に持ち帰り、自らの提案が採用された旨の報告を会社に行っていた可能性も否定はできない。真偽は不明である。⁵⁴

ただし、仮に武田薬品がこの指摘を行っていたとしても、その指摘によって自社に有利な結果となるか、不利な結果となるかは、その指摘時点では分からなかったものと考えられる。

確かに、先に行われたイベント評価委員会において、「総症例数」（カンデサルタン群 2354 症例、アムロジピン群 2349 症例）と、「Ⅱ型糖尿病あり」とされた対象患者の集計数（カンデサルタン群 1011 名、アムロジピン群 1007 名）は開示されていた以上、「総症例数」から「Ⅱ型糖尿病あり」の症例数を控除することにより、「登録時において糖尿病を発症していない対象患者」について、症例登録票①で心血管リスク因子としてⅡ型糖尿病の項目を

⁵⁴ JD 報告書 23 頁には、2005 年 5 月に開催された第 3 回運営委員会において、武田薬品の担当者が進行役として出席した旨が記載されているが、前述のとおり、同委員会の議事要旨や反訳結果によれば、武田薬品の担当者が進行役を務めていた形跡はなく、発言していた形跡も存しない。また、この委員会後に P50 講師と面談をしたとされている件について、京大病院から武田薬品の法務担当者同席の上でヒアリングした際、武田薬品の CASE-J 試験担当者からは、このときの出張報告書に関して自ら記載をした記憶がないとしつつも誇張的に記載されている部分があることや、会社への報告書について、明確に断られなければ了解を得たなどと主観的に記載することはある旨を示唆する説明をしている。これらのことも考え合わせると、糖尿病新規発症抑制の定義の件に限らず、CASE-J 試験の研究者が行った議論やその結論が武田薬品に有利なものであった場合には、自ら積極的に提案や発言をしていない場合であっても、それを自らの実績であるかのように会社に報告をしていた場面が少なからずあったのではないかと、という印象が拭いきれない。

選択していない者の症例数（「登録時未発症症例数①」）は把握が可能な状況であった。具体的には、カンデサルタン群については $2354 - 1011 = 1343$ 症例、アムロジピン群については $2349 - 1007 = 1342$ 症例であると把握することは可能な状況であった。

したがって、この「登録時未発症症例数①」と、最初に P49 助手が提示した症例登録票②の結果に基づく「登録時未発症症例数②」の違いを指摘することは可能な状況であった。

しかし、たとえ「登録時未発症症例数②」と「登録時未発症症例数①」の各症例数が分かっているとしても、それらの症例数のうち、登録後に糖尿病を新規発症した症例数（以下「登録後新規発症症例数」という。）が分からないのであれば、どちらが有利な結果となるか（どちらが「登録後新規発症症例数」の割合が低くなるか等）は分からないのであって、本件でも、「登録時未発症症例数」の判断基準を「登録時未発症症例数②」から「登録時未発症症例数①」に変更することになった時点において、少なくとも「登録時未発症症例数①」のうちの「登録後新規発症症例数」はまだ集計されておらず、この変更時点では、変更によってどちらが有利になるかは知ることはできなかった、という P49 助手の説明は特に不自然な点はなく、合理的なものであり、これに反するような事情も見当たらない。

また、P49 助手から提出された P49 助手から P13 教授に宛てた 2006 年 9 月 4 日付電子メールのハードコピーでは、P49 助手が少なくとも独断で変更を決定したのではなく、P59 助教授と相談した上で変更したほうがよいとの判断に至り、そのことを P3 教授にも相談して同意を得た後に、「登録時未発症症例数①」をもとに「登録時未発症症例数」を計算して再集計を行い、その解析結果を武田薬品に報告したいということが、記載されている。このメール内容からすれば、少なくとも「登録時未発症症例数②」から「登録時未発症症例数①」に変更する話が出た時点では再集計がなされておらず、その後になされた再集計結果が出た時点でも武田薬品には未報告であったということであり、したがって、武田薬品が自社の有利にするという意図で変更を求めたということは考え難い、ということである。

以上の理由により、「登録時未発症症例数」の判断基準を「登録時未発症症例数②」から「登録時未発症症例数①」に変更したこと自体は、不当とはいえず、これにより適正かつ公正な試験結果が損なわれたとはいえない、と判断した。

もっとも、武田薬品からの働きかけのために試験の解析結果に影響を与えたという疑義を受けること自体が、たとえ結果的には影響を受けていないとしても、研究者の独立性について疑いを受け、臨床研究における客観性と信頼性確保を損なわせるおそれがあるというべきであり、少なくとも今日においては、製薬会社側のみならず、研究者においても、そのような疑義を受けない臨床試験運営体制を構築するなど、利益相反の観点からは慎重な対応をすべきである。

5.2.2.11. P7 氏の件について

CASE-J 試験に関して武田薬品において中心的な役割を果たした人物の一人である P7 氏

が、EBMセンターに採用されたこと自体が問題ではないか、すなわち、武田薬品の意向を受けて、CASE-J試験が武田薬品の有利になるようにP7氏がEBMセンターに採用されたのではないかと、という問題である。

武田薬品のP7氏をEBMセンターで採用したのは、当時、EBMセンターにおいて、CASE-J試験のほかにも臨床試験の企画が持ち込まれる等、企業での企画開発の経験を有する人物を採用することが有用であると考えられており、P7氏が定年を迎える時期であったことから、P13教授からP7氏にEBMセンターにおける雇用を提案したためであり、武田薬品の意向を受けたものとは認められない。また、P7氏自身、EBMセンター採用後は武田薬品から何らの報酬を受領していない旨申告しているところである。

したがって、P7氏が武田薬品の意向を受けてEBMセンターで採用された事実はないものと認められる。

もっとも、武田薬品の意向は別として、利益相反の観点から問題はないかを検討する。

この点、CASE-J試験との関係では、すでに終了から1年以上経過しており、また、学会発表も済んでいることから問題はないのは明らかである。その後に表示されたHypertensionの主要論文においても、P7氏は著者に加わっておらず、論文の内容に影響を与えることができる立場にはなく、P7氏がEBMセンターに移籍したことを開示しなくても問題はない。

他方で、P7氏がEBMセンターに採用された時期には、既にCASE-J Ex試験が開始されていた。P7氏は、CASE-J Ex試験に関する会議にEBMセンターの立場で参加するなど、一定の関与をしているものの、解析データへのアクセス権は付与されておらず、解析データに触れる機会は無かった。

前述のとおり、P7氏は武田薬品退職後、同社から報酬を受領していない以上、個人としての利益と、EBMセンターにおける自己の職務上の責任と衝突する場面は発生せず、「利益相反発生状態」には至っていない、というべきである。

しかし第三者から見れば、P7氏が武田薬品退職後も同社から報酬を得ているか否かは分からないことである。特に、P7氏がCASE-J試験に関して、武田薬品においても中心的な役割を果たしていたことからすれば、CASE-J試験後の追跡調査であるCASE-J Ex試験にEBMセンターの研究者として関与することは、第三者から武田薬品を不当に優遇して適正かつ公正な試験結果が損なわれるのではないかと懸念を表明されかねないという「資金提供者不当優遇懸念状態」にあるとも評価しうるものである。

したがって、今日の基準としては、そのような懸念を受けないようにすべく、P7氏がCASE-J Ex試験に携わるとしても、試験結果に影響を与えない業務に限定することについて、武田薬品、EBMセンター及びP7氏との間で書面により合意をしておくなどの工夫をすることが適切であると思料する（当委員会は、本件において、P7氏が、CASE-J Ex試験の結果に影響を与える業務を遂行しておらず、その他試験結果に影響を与えるような行為も存しおらず、適正かつ公正な結果が損なわれていないと判断しているが、今日の基準に

おいては、第三者から見て適正かつ公正な試験結果が損なわれたのではないかとの疑義を受けることを避けるために、書面による契約によって明確化・透明化を図ることが望ましいと判断するものである。)

また P7 氏自身が、CASE-J 試験又は CASE-J Ex 試験に関する論文の著者となる場合には、過去に武田薬品で CASE-J 試験に携わっていた事実を明らかにすることが必要か否かは、個々の論文を発行する雑誌の規則に従うことが一義的には必要となるが、同氏が CASE-J 試験当時には武田薬品の中心的な担当者であったという特殊性に鑑みると、たとえそのような規則が存しないとしても、これを自ら進んで明らかにすることが「問題となる利益相反懸念状態」の回避のためには、望ましいといえよう。

5.2.3. KM 曲線が描かれたスライドの改ざんの有無

5.2.3.1. 元データと論文のグラフの一致

京大病院が第三者に依頼して調査した意見によると、P49 助手の解析データと Hypertension 論文とのグラフは一致しておるという結果であった。したがって、P49 助手の解析データに問題は存しない。

また、Hypertension の論文と解析結果報告会に提出されたパワーポイントのスライド(英語版)の KM 曲線は、42 ヶ月の範囲では目視で確認できる限りでは一致しているものと認められる。

したがって、このことから、解析結果報告会に提出された KM 曲線が描かれたスライド(英語版)には問題はない。

5.2.3.2. 国際高血圧学会発表時のスライド

P12 教授が国際高血圧学会で発表した際の英語版スライドは、解析結果報告会の英語版スライドと太さや色は異なるものの、KM 曲線の軌跡は一致しており、問題はない。⁵⁵

5.2.3.3. 日本語版のスライド

当委員会が入手した日本語版スライドの KM 曲線は、英語版スライドの KM 曲線とはずれが認められ、相違しているものと認められる。

⁵⁵ なお、P0「CASE-J 試験における統計的概念—カプラン・マイヤー (KM) 曲線と Cox proportional hazard model (Cox model) に関して」(2014.3.22 日本医事新報 No.4691) 12 頁及び 13 頁では、「ファイザー株式会社が国際高血圧学会の講演のスライドをその場で写真撮影し、それを正確にトレースしたものとファイザー広報からメディアからの問い合わせに対して説明している。」ものとして、本報告書の英語版スライドと相違する KM 曲線のグラフを紹介しているが、仮に講演で写真が撮影されていたとしても、それを正確にトレースがなされたものかも不明であるので、このグラフを前提に検討するのは適切ではないと判断した。

この日本語版スライドの作成者は、武田薬品又は同社から委託した業者であり、京都大学その他 CASE-J 試験委員等の研究者が作成したものではない、と認められる。

EBM センターでは、日本語版スライドを用いた EBM センターニュースレターを発行しているが、これは武田薬品又はその委託に係る業者が作成したデータを、CASE-J 研究会事務局を通して EBM センターCRC が入手し、上記のずれに気付かないまま、これを用いたものである。

また、この日本語版スライドを使用して、P11 教授及び P12 教授が、試験参加医師向けに結果報告会を実施しているが、この際にも、上記のずれに気付かないまま、これが使用されたものと認められる。これらの際には、武田薬品のほうで日本語版スライドを用意し、報告会で使用するパソコンにセッティングしていたものと認められるが、EBM センターにおいても、そのスライドの印刷資料を用意して、参加者に配布する作業を行っていたものと推測される。

また、有意差が無い結果であったという前提のもとで、同教授らも試験参加医師からも、この「ずれ」に気づき、指摘がなされた形跡も認められない。

5.2.4. 武田薬品の販促資料との関わり

5.2.4.1. 販促資料における KM 曲線の「ずれ」について

武田薬品では、上記の日本語版スライド（英語版スライドとは KM 曲線にずれがあるもの）をもとに、販促材料に「ずれが生じている」KM 曲線のグラフを採用していた。

①前述のとおり、この「ずれ」自体が注意して見なければ気が付かない程度のわずかなものであることに加え、②当委員会のヒアリングにおいて P13 教授の写真や説明文が掲載された場所とは別の場所に当該グラフが掲載されており、自らの部分しか確認しなかった旨の説明をしていること、③CASE-J 試験に携わった複数の研究者が掲載されている各種販促資料において KM 曲線が掲載された図が掲げられているものの、それに異議を唱えた者がいた形跡が見当たらないこと、④その他、有意差が無い結果であったという前提のもとで、この「ずれ」に注視していたであろう事情も窺えないこと、といった事情からすると、この「ずれ」の問題について、P13 教授がこの発行時に気付いていなかったと考えるのが自然である。⁵⁶

しかしながら、武田薬品は CASE-J 試験の結果、主要評価項目で有意差が無かったという結果のもとで自社製品の販促活動を行おうとしていたのであるから、少しでも自社製品を有利に見せようと大げさな表現になる危険性が高い状況は、理解できたはずである。もともと P13 教授は、P11 教授及び P12 教授と連名で、「本試験の主旨を十分に理解し、公平かつ正確に、そして、迅速に、多くの医療従事者に対し情報活動されることを期待致し

⁵⁶ 本報告書は、京都大学研究者における利益相反に関する事項を調査対象としているため、P11 教授及び P12 教授の認識の有無については、ここでは取り上げない。

ます。」との記載をした「CASE-J の広報活動承諾の件」と題する文書を発行していた経緯からすれば、たとえ自らの担当箇所とは異なる箇所であっても、注意をして確認し、今回のような事態の発生を防ぐことが望まれたというべきである。

また、前述のとおり、P11 教授だけでなく、CASE-J 試験に携わった研究者や、それ以外の研究者がコメント等を寄せている多数の販促資料において、「ずれが生じている」KM 曲線が描かれたグラフが掲載されていたところ、研究責任者としては、CASE-J 試験に携わった研究者や、それ以外の研究者が、誤解を受けかねない宣伝広告活動に携わることを回避するために細心の注意を払うよう周知するなど、広報活動への関わりについて適切な管理体制を構築すべきであったと史料する。

5.2.4.2. 「ゴールデンクロス」という文言について

武田薬品の販促資料には、KM 曲線が描かれたグラフ等に矢印を付け、それが交差していることを示唆する表現としてあたかも有効な意味があるかのようにも読み取れる「ゴールデンクロス」という用語を使用していた。

日本臨牀 2008 年特別号で P12 教授が KM 曲線がクロスしている旨述べていることや、CASE-J Ex 試験が開始された経緯からすると、カンデサルタン群とアムロジピン群の KM 曲線が有意差のない範囲でクロスするという認識は CASE-J 試験研究者の間で一般的であったことが窺われるが、ゴールデンクロスという文言は CASE-J 試験の研究者間では使用されていなかった。

この「ゴールデンクロス」という文言が販促資料に掲載されていた事実について、その発行時において P13 教授が気付いていた形跡は調査の結果見当たらなかった。⁵⁷前述のとおり、当委員会のヒアリングにおいて P13 教授の写真や説明文が掲載された場所とは別の場所に「ゴールデンクロス」という文言が掲載されているところ、P13 教授が自らの掲載部分しか確認しなかった旨の説明をしていることからすれば、同教授がこの文言に当時気が付いていなかったと考えるのが自然である。

しかしながら、これも前述したとおり、武田薬品が少しでも自社製品を有利に見せようと大げさな表現になる危険性が強いことが容易に理解できた状況であったことや、P13 教授が、P11 教授及び P12 教授と連名で、公平かつ正確な広報活動をするように期待するとの文書を作成していた経緯からすれば、たとえ自らの担当箇所とは異なる箇所であっても、注意をして確認し、今回のような事態の発生を防ぐことが望まれたというべきである。

また、研究責任者として、十分な管理体制を構築すべきであったことも前述のとおりである。

⁵⁷ 前記同様、本報告書は、京都大学研究者における利益相反に関する事項を調査対象としているため、P11 教授及び P12 教授の認識の有無については、ここでは取り上げない。

6. 大学における今後の対応策

6.1 はじめに

CASE-J 試験において、研究者により、試験結果・発表の改ざん、捏造がなされるなどの研究不正は認められず、その他にも武田薬品を不当に優遇するなどして公正かつ適正な判断が現実に損なわれた事態は、認められなかった。一方、CASE-J 試験の運営に対して、武田薬品からの寄附金による多額の研究資金の提供に加え、様々な役務提供や関与を受けるなど、問題となる利益相反が発生すると懸念が第三者から表明されかねない事態にあったことが認められた。

たとえ CASE-J 試験が実施された当時においては、わが国では利益相反に対する理解が一般化していなかったとしても、弱い立場にある被験者の人権並びに生命と安全を守るといふ医学研究に必要な観点は普遍のものである以上、本学は過去の経験を真摯に反省する必要があるのであり、その反省を踏まえ、一層適切な利益相反マネジメントを構築していくべきであると考えている。

以上の認識の上で、利益相反マネジメントに関するこれまでの取り組みに触れた上で、今後なすべき取り組みを説明する。

6.2 これまでの取り組み

(1) 利益相反に係る定期・新規事前申告書等の提出

2006 年の「京都大学大学院医学研究科利益相反マネジメントポリシー」「京都大学大学院医学研究科に係る利益相反マネジメント実施要綱」を受けて、翌年度から医学研究科・附属病院において定期・新規事前申告書及び自己申告書によるマネジメントを開始した。また、上記以外の部局については、2007 年の「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学における教職員等の利益相反行為の防止等に関する規程」の制定後、随時に教職員からの利益相反に係る相談・審査に応じている。

(2) 医系大学・研究機関・病院の COI マネージメントガイドラインに沿った対応

2013 年 11 月に「医系大学等ガイドライン」が策定されたのを受け、主に次の対応を行った。

- ①自己申告書の提出が必要である金額（同一企業等から受けた報酬の総額）を年間 100 万円から 50 万円に変更(2014 年 5 月 8 日)
- ②定期申告書提出の義務化(2014 年)
- ③人間を対象とした医学研究を実施する場合の留意事項及び回避事項の明記(2014 年 5 月 8 日)
<留意事項>
 - ・患者の人権擁護、生命に係る安全性の確保を最優先するものとする。臨床研究においては、利益相反に関する情報を患者に開示して同意をえなければならない

い。など

<回避事項>

・当該研究データの集計、保管、統計解析、解釈に関して、企業等が影響力の行使を可能とする契約を締結すること。など

④企業からの寄附金を資金源とする医師主導の臨床試験は COI 状態が不明確となるため、特定の企業と利害関係が生じる場合は、原則として受託契約を結び企業名を明らかにすることに努めている。(2014年5月8日)

(3) 国立大学法人京都大学利益相反マネジメント規程の制定

利益相反に係るマネジメントを国民の生命・健康に深くかかわる医学研究とそれ以外の分野に分けて適切に管理・運営を行うことが肝要であることから、2014年1月に「京都大学利益相反の防止に関する規程」を全部改訂し、「国立大学法人京都大学利益相反マネジメント規程」を制定した。

6.3 今後の取組み

(1) 利益相反マネジメント体制のさらなる強化

2015年4月1日を目途に、コンプライアンスの知識と実務経験を有し、かつ研究開発に関する知識と実務経験を有するカウンセラー（専任職員3名程度）を配置した京都大学利益相反マネジメント室を設置する。

(2) 医学研究利益相反マネジメントポリシーの制定等

一般社団法人全国医学部長病院長会議策定の「医系大学・研究機関・病院の COI（利益相反） マネージメントガイドライン」にそった本学医学系利益マネジメントポリシー、実施要綱の制定と、同ポリシー等にそった利益相反に係る自己申告書の提出を実施する。

(3) 利益相反マネジメントに関する研修等の実施

医の倫理委員会、臨床研究総合センターと協力した利益相反マネジメントに関する、全学の研究者を対象にした利益相反マネジメントに関する研修を実施する。また、利益相反についての理解を深め、利益相反マネジメントに関する意識の向上を図るための説明会の実施や Q&A 等の手引きを作成する。

(4) 企業等から提供された資金による臨床研究に係る注意事項の全学への周知

企業からの寄附金を資金源とする臨床試験は COI 状態が不明確となるため、特定の企業と利害関係が生じる場合は、原則として受託契約を結び企業名を明らかにすることを全学に周知する。特に、企業から提供された資金を原資とした臨床研究にあっては、綿密な研究計画、役割分担と参加者を明確にする。

今後、京都大学は、本件を教訓として、社会からより一層の信頼を得られるようにすべ

く、利益相反マネジメント体制の充実化に努めるだけでなく、京都大学におけるコンプライアンス体制の強化にも努めていく所存である。

以上

医学研究利益相反マネジメント委員会

- ◎林 信夫 副学長（法務・コンプライアンス担当）
清木 孝悦 理事（総務・労務・人事担当）
阿曾沼 慎司 理事（産官学連携担当）
大畠 幸一郎 副学長（大学改革担当）
上本 伸二 医学研究科長
三嶋 理晃 医学部附属病院長
高倉 喜信 薬学研究科長
石川 冬木 生命科学研究科長
岩田 博夫 再生医科学研究所長
小柳 義夫 ウイルス研究所長
山中 伸弥 iPS細胞研究所長
平井 啓久 霊長類研究所長
藤川 義人 弁護士法人淀屋橋・山上合同弁護士
飯村 佳夫 はばたき綜合法律事務所弁護士
北村 雅史 法学研究科教授
高橋 雅之 総務部長
川口 泰史 研究国際部長
（委員 江崎 信芳 理事（総務・企画・情報環境担当）、小寺 秀俊 理事（渉外・産官学連携担当）、湊 長博（医学研究科長）、2014年10月1日交代）

臨床研究 CASE-J 試験に係る特別委員会

- 北村 雅史 法学研究科教授
林 信夫 副学長（法務・コンプライアンス担当）
阿曾沼 慎司 理事（産官学連携担当）
上本 伸二 医学研究科長
三嶋 理晃 医学部附属病院長
藤川 義人 弁護士法人淀屋橋・山上合同弁護士
飯村 佳夫 はばたき綜合法律事務所弁護士
平家 俊男 医学部附属病院教授
寺西 豊 「医学領域」産学連携推進機構副機構長
猪原 登志子 医学部附属病院臨床研究総合センター助教
小谷 和宏 医学研究科事務長
山木 宏明 医学部附属病院事務部長
川口 泰史 研究国際部長
古島 礼子 弁護士法人淀屋橋・山上合同弁護士
松本 恵理子 弁護士法人淀屋橋・山上合同弁護士

◎委員長 ○主査

- ・ 弁護士法人淀屋橋・山上合同は京大と顧問契約を締結している。
- ・ 藤川義人弁護士は、京都大学産官学連携本部客員准教授、京都大学大学院法学研究科法曹養成専攻客員教授の称号が付与された非常勤講師である。
- ・ はばたき綜合法律事務所は京大と顧問契約を締結している。