

臨床研究CASE－J試験に関する
調査報告書

平成27年2月17日

臨床研究CASE－J試験に関する調査委員会

臨床研究CASE-J試験に関する調査報告書

臨床研究CASE-J試験に関する調査委員会

I. 調査の経緯

2014年2月27日に、2001年当時、京都大学大学院医学研究科EBM研究センター（当時のEBM共同研究センター。以下特に区別せず「EBM研究センター」という。）が関与した臨床試験「CASE-J試験」に関して、同試験の試験データ（グラフ）の一部が、武田薬品工業株式会社（以下「武田薬品」という。）の宣伝広告に使用される際に病気発症リスクが低く見えるよう改変されていたという趣旨の報道があった。

その後、同年3月3日には武田薬品が記者会見を行い、当時の長谷川代表取締役社長から日本製薬工業協会の定める宣伝規約に違反していたこと、第三者機関による調査を行う旨の発表があった。同年6月20日にも再度記者会見が行われ、武田薬品の依頼した第三者機関による調査報告がなされた。

同年3月11日、京都大学医学部附属病院では、執行部会議において、この「CASE-J試験」について事実関係の調査とそれに基づく研究不正の存否を医学的・科学的な観点から調査することを目的とした調査委員会を設置した。この調査委員会においては、「CASE-J試験」にかかる4点（1. 論文の統計解析の正当性、2. 論文スライド並びに英語版スライドと日本語版スライド、3. 副次的評価項目である糖尿病の新規発症解析項目の追加、4. 糖尿病の新規発症の定義変更）について、調査を開始した。

同年8月、三嶋病院長は、研究担当理事に対して、本調査の中間報告を行った。

同年9月2日、当委員会の調査は、「京都大学における研究活動上の不正行為の防止等に関する規程」第13条に規定する研究不正にかかる予備調査として位置づけられ、継続調査することとなった。

同年12月、データの収集管理についても、改ざん等がないか確認するため、調査対象にすることとした。

II. CASE-J試験の概要

1. 概要

アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬を直接比較した臨床試験としては、欧米で先行して「VALUE試験」が開始されていた状況の中、Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J)試験は、ディオバン群とアムロジピン群を直接比較した欧米の臨床試験「VALUE試験」を参考に、日本人の高血圧治療のエビデンスを得るために、国内のハイリスク本態性高血圧患者を対象として、アンギオテンシン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。

そして、主要評価項目は、突然死・脳・心・腎・血管の複合心血管系イベント、副次的評価項目は、1. 全死亡、2. 心肥大退縮効果、3. 離脱率、4. 糖尿病の新規発症で、PROBE法にてイベント評価を行った。

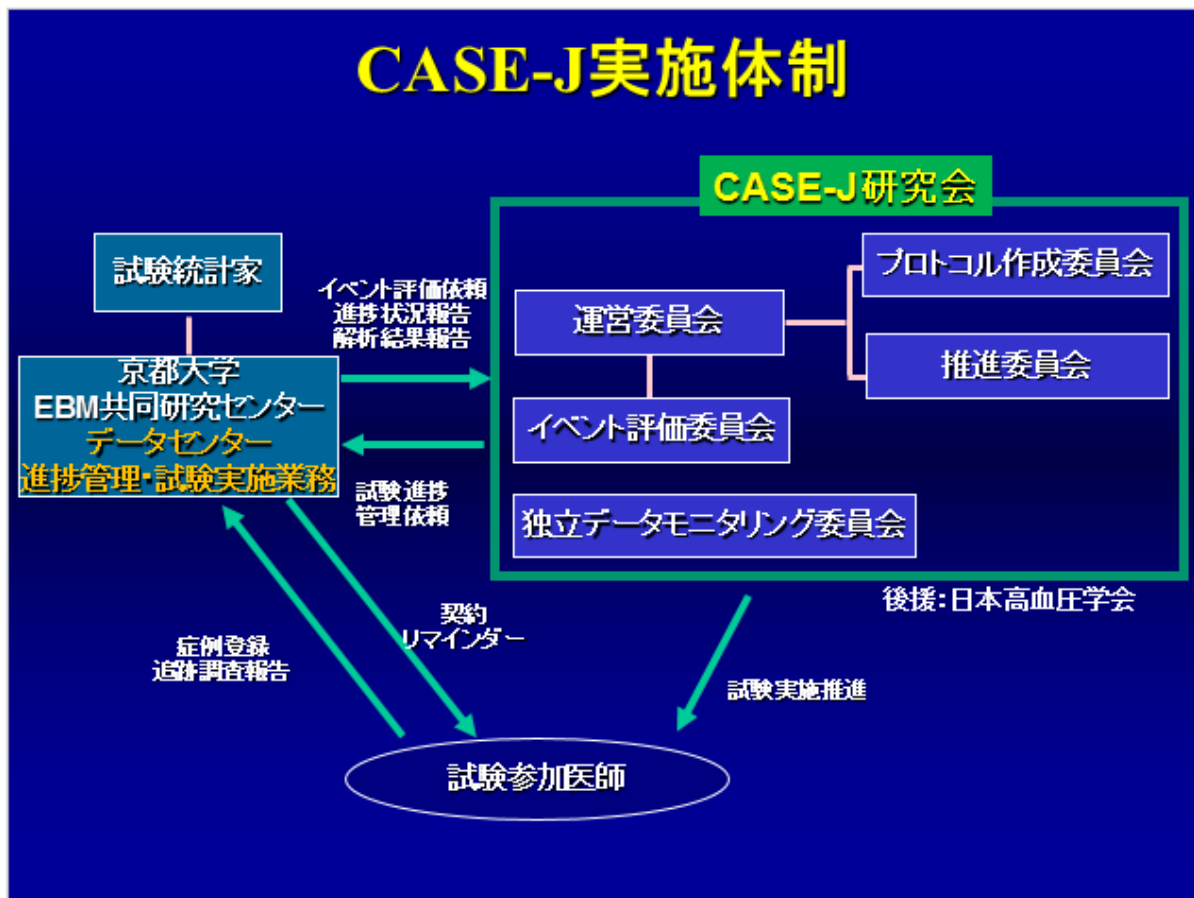
登録症例数は4,728例であり、有効性解析対象例は、カンデサルタン群2,354例、アムロジピン群2,349例であり、平均追跡期間は3.2年間で、追跡率は97.1%であった。

最終的な結論は、主要評価項目である心血管系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、心血管系イベントの抑制の効果は両薬剤間で有意差はなかった。

2. 実施体制

CASE-J試験は、日本人への高血圧治療に関し、日本人の臨床試験の結果に基づくエビデンスの確立を目指していた日本高血圧学会と、カンデサルタンとアムロジピンのアウトカムリサーチの構想を描いていた武田薬品、そして、臨床研究を支援する組織の設立を目指していた京都大学の三者の方向性が一致したことにより始められた医師主導型臨床試験であり、日本高血圧学会の後援を受け、EBM研究センターが中央事務局となり「CASE-J委員会(後の「CASE-J研究会」)」に運営委員会その他の各種委員会を置き実施された。¹

なお、「CASE-J研究会」は、京都大学とは別組織であり、CASE-J試験に関する方針及び運営方法等は、次頁の研究実施体制にも記載されているとおり、「CASE-J研究会」運営委員会において決定されていた。



¹ 後述の「CASE-J試験等に関する流れ」で、CASE-J研究会の発足の経緯を時系列で掲載している。

研究実施体制 (※1)

2001年7月17日版のプロトコルに記載されているCASE-J試験の研究実施体制は、次のとおりである。

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

研究委託者 (※2)

- ・京都大学 EBM研究センター センター長 P1 (※3)

(※1) 以下の委員のうち、京都大学の研究者及びEBM研究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。

(※2) 後に、「研究責任者」という名称に変更されている。

(※3) 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。

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

運営委員会 (※4)

(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 |

(※4) 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。

推進委員会 (※5)

(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)

- | | | |
|-----------|---------|-----|
| ・旭川医科大学 | 第一内科 | P20 |
| ・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	P 1 8
・慶應義塾大学	内科	P 1 1
・横浜船員保険病院	内科	P 2 6
・横浜市立大学	第二内科	P 2 7
・名古屋市立大学	第三内科	P 2 8
・岐阜大学	第二内科	P 2 9
・京都府立医科大学	第二内科	P 3 0
・京都大学	臨床病態医科学	P 1 3
・大阪大学	加齢医学	P 1 2
・愛媛大学	第二内科	P 3 1
・山口大学	第二内科	P 3 2
・久留米大学	第三内科	P 1 9
・宮崎医科大学	第一内科	P 3 3
・琉球大学	第三内科	P 3 4

(※5) 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。

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	P 1	(委員長)
・慶應義塾大学	内科	P 3 5	
・京都府立医科大学	第二内科	P 3 6	
・大阪大学	加齢医学	P 3 7	
・京都大学	薬剤疫学	P 2	
・京都大学	医療統計学	P 3	

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の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	P 3 8
・慶應義塾大学	内科	P 3 5
・京都府立医科大学	内科	P 3 6
・大阪大学	加齢医学	P 3 7

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 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	P 3
-------	-------	-----

京都大学 EBM 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等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 研究センター	センター長	P 1 (※6)
		P 5 (※7)
	事務長	P 3 9

(以下略※8, 9, 10)

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 | P 4 0 (委員長) |
| ・東京医科大学 | 第二内科 | P 4 1 |
| ・大阪大学 | 臨床薬効解析学 | P 4 2 |
| ・群馬大学 | 統計学 | P 4 3 |

(※6) 後に EBM 研究センター長は、P 1 0 教授、さらに P 1 3 教授に変更された。

(※7) 2 0 0 5 年 4 月時点のデータでは、P 5 教授の氏名は記載されていない。

(※8) 2 0 0 4 年 1 月時点のデータでは、EBM 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 | P 4 7 |
| | 助手 | P 7 2 |
| | 助手 | P 5 0 |

(※9) 2 0 0 5 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 | P 4 7 |
| | 助手 | P 4 9 |
| 健康解析学講座 (医療疫学) | 講師 | P 5 0 |

(※10) 2 0 0 6 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) | P 7 3 |
| | 助教授 | P 5 9 |
| | 助手 | P 4 9 |
| 健康解析学講座 (医療疫学) | 講師 | P 5 0 |

3. 試験方法等

試験方法：非盲検無作為群間比較法 (中央登録割付)

調査期間：2 0 0 1 年 9 月から 2 0 0 5 年 1 2 月まで (登録締め切り 2 0 0 2 年 1 2 月)

対象患者：下記の選択基準を満たす、J S H 2 0 0 0 に基づく高リスク本能性高血圧患者

- ① 年齢 2 0 歳以上 8 5 歳未満の外来患者で、性別は問わない。
- ② 血圧：2 回の診察時のいずれにおいても、座位の収縮期血圧が 7 0 歳未満の患者では 1 4 0 mmHg 以上、7 0 歳以上の患者では 1 6 0 mmHg 以上、または拡張期血圧が 9 0 mmHg 以上
- ③ 下記の心血管系リスク因子を 1 つ以上有する。
 - (1) 血圧：2 回の診察時のいずれにおいても、座位の収縮期血圧 1 8 0 mmHg 以上、または拡張期血圧 1 1 0 mmHg 以上
 - (2) II 型糖尿病
 - (3) 脳出血、脳梗塞または一過性脳虚血発作の既往
 - (4) 左室肥大、狭心症、同意日 6 ヶ月以上前の心筋梗塞の既往
 - (5) 蛋白尿 (+ 1 以上) または腎障害 (血清クレアチニン \geq 1. 3 mg/dL)
 - (6) 血管：動脈硬化性末梢動脈閉塞症 (Fontaine 分類第 2 度以上)

評価項目：①主要評価項目

心血管系のイベント

- ・突然死：急性発症で24時間以内の内因死
- ・脳：脳卒中、一過性脳虚血発作の新規発症または再発
- ・心臓：急性心筋梗塞の新規発症または再発、心不全、狭心症の新規発症、増悪または再発
- ・腎臓：血清クレアチニンのダブリング（2.0mg/dL以下はイベントとしない）、血清クレアチニン4.0mg/dL以上、透析移行、腎移植
- ・血管：解離性大動脈瘤、動脈硬化性末梢動脈閉塞症の新規発症または増悪

②副次的評価項目（※11）

全死亡、心肥大退縮効果（LVMI）、離脱率

（※11）2001年7月時点のプロトコルでは対象となっていなかった「糖尿病新規発症」がのちに追加（2005年5月28日）された点について後述のとおり。

Ⅲ. 調査内容

1. 調査項目

CASE-J試験に関して、以下の5つの観点から調査を実施した。

- (1) 論文の統計解析の正当性
- (2) 論文スライド並びに英語版スライドと日本語版スライド
- (3) 副次的評価項目である糖尿病の新規発症解析項目の追加
- (4) 糖尿病の新規発症の定義の変更
- (5) データの収集管理

2. 調査方法

2014年3月11日の調査委員会立ち上げ以降、関係資料の収集・精査並びに関係者に対しヒアリングを実施し、当時の状況について情報収集を行うとともに、学内の専門家並びに第三者の専門家に調査を依頼した。調査委員会ではこれらの資料及びヒアリングの結果を基に審議を行った。

また、同年9月からは予備調査を開始した。

3. 調査対象者

CASE-J試験に関係していた15名に対して実施した。

(当時の役職は、2006年10月1日現在のもの)

- (1) P13 (当時：京都大学大学院医学研究科 EBM研究センター センター長)
- (2) P59 (当時：京都大学大学院医学研究科 EBM研究センター 准教授)
- (3) P3 (統計解析担当者)
(当時：京都大学大学院医学研究科 教授 (社会健康医学系専攻 (医療統計学)))
- (4) P49 (統計解析担当者)
(当時：京都大学大学院医学研究科 寄附講座 疫学研究情報管理学講座 助手)
- (5) P50 (統計解析担当者)
(当時：京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 (医療疫学) 講師)
- (6) P7 (当時：武田薬品 医薬開発本部 市販後調査部 (2007年3月定年退職))
- (7) P76 (当時：京都大学大学院医学研究科 EBM研究センター 研究員)
- (8) P0 (当時：京都大学医学部附属病院 循環器内科 助手)
- (9) P8 (当時：武田薬品 医薬開発本部 医薬情報部市販後調査グループ 製造販売部長)
- (10) P61 (当時：武田薬品 医薬営業本部 プロダクトマネージャー)
- (11) P1 (当時：EBM研究センター 初代センター長) (2001.2.1~2004.8.31)
- (12) P47 (当時：京都大学大学院医学研究科 寄附講座 疫学研究情報管理学講 教授)
(2001.10.1~2006.5.15)
- (13) P53
- (14) P58
- (15) P55

IV. 各調査結果及び見解

1. 論文の統計解析の正当性について

・調査方法

調査委員会では、Hypertension 誌に掲載されたCASE-J試験に係る論文の統計解析の正当性について確認するため、資料の精査を行うとともに、2014年3月に学内の疫学専門家 環境安全保健機構健康科学センター長 川村 孝教授（以下「川村教授」という。）に検証を依頼した。

また、同年10月には、第三者の疫学専門家 滋賀医科大学の三浦克之教授（以下「三浦教授」という。）に本研究の全対象者の生データ及び生存曲線のプロット数値データ（以下「生データ」という。）を提供し、「CASE-J試験の論文の正当性」並びに「スライドデータの解析」について確認するため検証を依頼した。

（1）「Cox比例ハザードモデル使用の妥当性について」

CASE-J試験の主要解析項目である心血管イベントのスライド（Kaplan-Meier生存曲線）がクロスしているためにCoxの比例ハザードモデルの使用が適切でないという指摘に対し、関係者へヒアリングを行うとともに、川村教授並びに三浦教授に「CASE-J試験」の論文に関して、比例ハザード性の仮定について検証を依頼した結果、本論文の解析にCoxの比例ハザードモデルを使用したことは、不適切であるとは言えないと判断した。

以下に、三浦教授の見解「「1. CASE-J試験」の論文の正当性について（抜粋）」を記載する。

本依頼事項は、2008年2月にHypertension誌に掲載された原著論文（Ogihara T, et al Hypertension 2008;51:393-398）の正当性についてのものです。以下の2点について検討・評価の結果を記載します。

①比例ハザード性が仮定できるかについて

本論文では、Cox比例ハザードモデルが用いられますが、このモデルが生存曲線の比例ハザード性を仮定できることが前提になっています。[]氏がHypertension誌へのletter [] []において1番目の疑義としてあげているのが、比例ハザード性を仮定できないのではないかと言う点です。本年4月に貴学の川村 孝氏が出されたコメントにもありますように、比例ハザード性を確認するには、「log-minus-log survival plot」を視覚的に確認すること、また、比例ハザード性の検定を行うことが可能です。これについては本年4月に貴学の []氏が、本研究の実データを用いて検討結果を既に提出されています。それを見ると、「log-minus-log survival plot」では大きく比例ハザード性が崩れているとは言い難いこと、また、比例ハザード性の検定結果はP値が7.3%であり、5%水準では有意ではないことから、比例ハザード性を仮定することには大きな問題はないと判断できます。本研究で示されるような、2本の生存曲線が一度離れていたものが再度重なってくるという現象は自然界では一般的ではないものの、起こりえないものではありません。（次頁へ続く）

(前頁から続く)

また、C o x 比例ハザードモデルは多くの疫学研究や臨床試験の分析に用いられていますが、比例ハザード性の検定まで行っている研究は多くありません。さらに、ハザード比が統計学的に有意である場合に特に比例ハザード性の仮定が問題になりますが、本論文では有意ではない結果ですから、その点でも問題とはなりにくいです。

以上のことから、本論文でC o x 比例ハザードモデルを用いたことが不適切だったとは言えないと考えます。

(2) 「論文のスライドの解析期間を48ヶ月から42ヶ月に短縮したことについて」

Hypertension 誌に掲載された論文のスライドが、当初の48ヶ月から42ヶ月に修正されたことに対する指摘については、関係者へヒアリングを行った結果、当時、論文をHypertension 誌へ投稿した際には、2006年10月15日から19日に福岡で開催された第21回国際高血圧学会（ISH2006福岡）で発表されたものと同じ「48ヶ月までのデータ」を用いていたが、査読者から「Kaplan-Meier 曲線に推定精度の表示を含めたほうがよいが、対象者の追跡期間の上から10%（ないしは上から5%）の時点を超えてプロットすべきではない」との指摘があり、調査の結果、CASE-J試験の追跡期間上位10%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ヶ月としたことを確認した。

なお、上記の点については、三浦教授にもスライドデータの解析に関して検証を依頼し、当初48ヶ月であった解析期間を42ヶ月に修正して論文に掲載したことは妥当との回答を得ている。

以下に、三浦教授の見解「2. 「スライドデータ」の解析について（抜粋）」を記載する。

42ヶ月目には分析対象者数は半分以下（1群1000人弱）に減少しますし、Hypertension 誌の原著論文が曲線を42ヶ月までの表示としているのは妥当です。48ヶ月には1群300人程度になりますので、統計学的な信頼度はかなり低下しますので、曲線を表示すべきではないと考えます。

(3) 「追加併用薬の使用について」

併用薬の使用に関する指摘については、川村教授並びに関係者へヒアリングを行った結果、以下の理由から統計解析上の問題はない旨の証言を得た。

CASE-J試験のようなランダム化試験（RCT）とは、治療の意思決定を評価するものであり、投薬を中断した場合や他剤に変更した場合についても、その中断や変更自体が意思決定の結果の一つであるため、当初薬物を投与した群として解析する（intention-to-treat analysis）のが一般的である。また、併用薬の使用については事前にプロトコルにも記載がされている。

・結 論

調査委員会では、川村教授及び三浦教授による「C o x の比例ハザードモデルの適用の是非」、「論文データの期間の修正」、「併用薬使用の是非」の検証並びに学内の関係者へのヒアリングや資料の精査を行った結果、Hypertension 誌に掲載された論文の統計解析の正当性について問題は認められないとの結論を得た。

2. 論文スライド並びに英語版スライドと日本語版スライドについて

・調査方法

調査委員会では、Hypertension 誌に掲載されたスライド（以下「論文スライド」という。）（図1）と解析結果との整合性並びに2006年10月15日から19日に福岡で開催された第21回国際高血圧学会（ISH2006福岡）で発表した英語版のスライド（以下「英語版スライド」という。）（図2）とCASE-J研究会からEBM研究センターに送付された日本語版のスライド（以下「日本語版スライド」という。）（図3）の相違点及び作成経緯について確認を行うため、当時の京都大学の関係者及び武田薬品の関係者にヒアリングを行うとともに、資料の精査により調査を行った。

また、三浦教授に論文スライド（図1）と日本語版スライド（図3）及び生データを提供して検証を依頼した。

1) 「論文スライド」と解析結果との整合性について

調査委員会では、「生データ」と「論文スライド」（図1）が一致するか確認するため、三浦教授に検証を依頼した。

その結果、「生データ」と「論文スライド」（図1）は一致することが確認された。

2) 「論文スライド」と「英語版スライド」の違いについて

調査委員会では、EBM研究センターで保管していた「論文スライド」（図1）と「英語版スライド」（図2）が一致するか確認するため、論文スライド（図1）と、英語版スライド（図2）の線を細くしたスライド（図4）を重ね合わせて精査を行った。（図6参照）

その結果、両スライドは、42ヶ月目まで同一であることが確認された。

3) 英語版スライドと日本語版スライドの違いについて

調査委員会では、英語版スライド（図2）と日本語版スライド（図3）が一致するか確認するため、それぞれのスライドの線を細くしたスライド（図4、図5）を重ね合わせて精査を行った。（図7参照）

その結果、英語版スライド（図2）より、日本語版スライド（図3）の方が、アムロジピン群のライン（青色で示している線）が、形状はそのままに0.08%上がっており、両者に違いがあることが確認された。（図8、図9参照）

4) 三浦教授の見解

三浦教授による検証の結果、日本語版スライド（図3）は、生データと一致しないことが確認された。

【三浦教授の見解「2. 「スライドデータ」の解析について（抜粋）」】

本依頼事項は、主に ████████ 氏が、Hypertension 誌への letter ████████ において2番目の疑義としてあげている点です。特に、2本の生存曲線は交差しているかという点と、生存曲線のグラフが複数存在するの点かという点です。本研究については、Hypertension 誌に掲載された原著論文の結果が最終結果であり、以上の2点の疑義について明らかにするには、論文掲載の生存曲線のグラフにおける追跡時間と endpoint 累積発現率の数値データを見て確認するのが最善の方法です。グラフにすると線の太さなど作図方法によって見え方が大きく異なることがあるからです。そこで私は貴学附属病院総務課を通して本研究の全対象者の生データ及び生存曲線のプロット数値データをいただいで検討しました。下の表に示すように、カンデサルタン群における主要評価項目 (Primary endpoint) の累積発現率 (cumulative incidence) が、アムロジピン群のそれを下回る期間は、36ヶ月と2週目以降に断続的に出現しますが (太字イタリックの部分)、38ヶ月と2週目以降は約2ヶ月間にわたって上回っています。したがって、武田薬品工業がカンデサルタンのプロモーション活動に用いていた、36ヶ月目以降一貫してカンデサルタン群がアムロジピン群を下回るか同レベルになっている曲線のグラフ (48ヶ月目までの表示のもの) は、本来のデータとは一致しないものです。

Hypertension 誌の原著論文に掲載されたグラフ (42ヶ月目まで表示のもの) は、実データに一致したものと考えられます。(中略) 武田薬品工業のプロモーション活動に用いたグラフで「ゴールデクロス」と称するような曲線の逆転現象は、元データ及び原著論文のグラフではほとんど確認できませんので、論文著者は研究者の倫理的責任としてこのようなプロモーションに疑義を呈するべきであったと思います。また、武田薬品工業は作爲的にこのグラフを作成し、誇大広告を行った疑いを否定できません。いずれにしても2つの曲線から得られるハザード比はほぼ1であり、統計学的には差がないものですので、2つの曲線が交差しているかどうかの議論は統計学的に全く意味がないものです。

※両スライドの違いを比較するため、以下に論文スライド（図1）、英語版スライド（図2）、日本語版スライド（図3）、英語版スライドの線を細くした（図4）と日本語版スライドの線を細くした（図5）、（図1）と（図4）を重ねた（図6）、（図4）と（図5）を重ねた（図7）及び図4、図5の拡大図（図8）、（図9）を掲載する。

図1：論文スライド

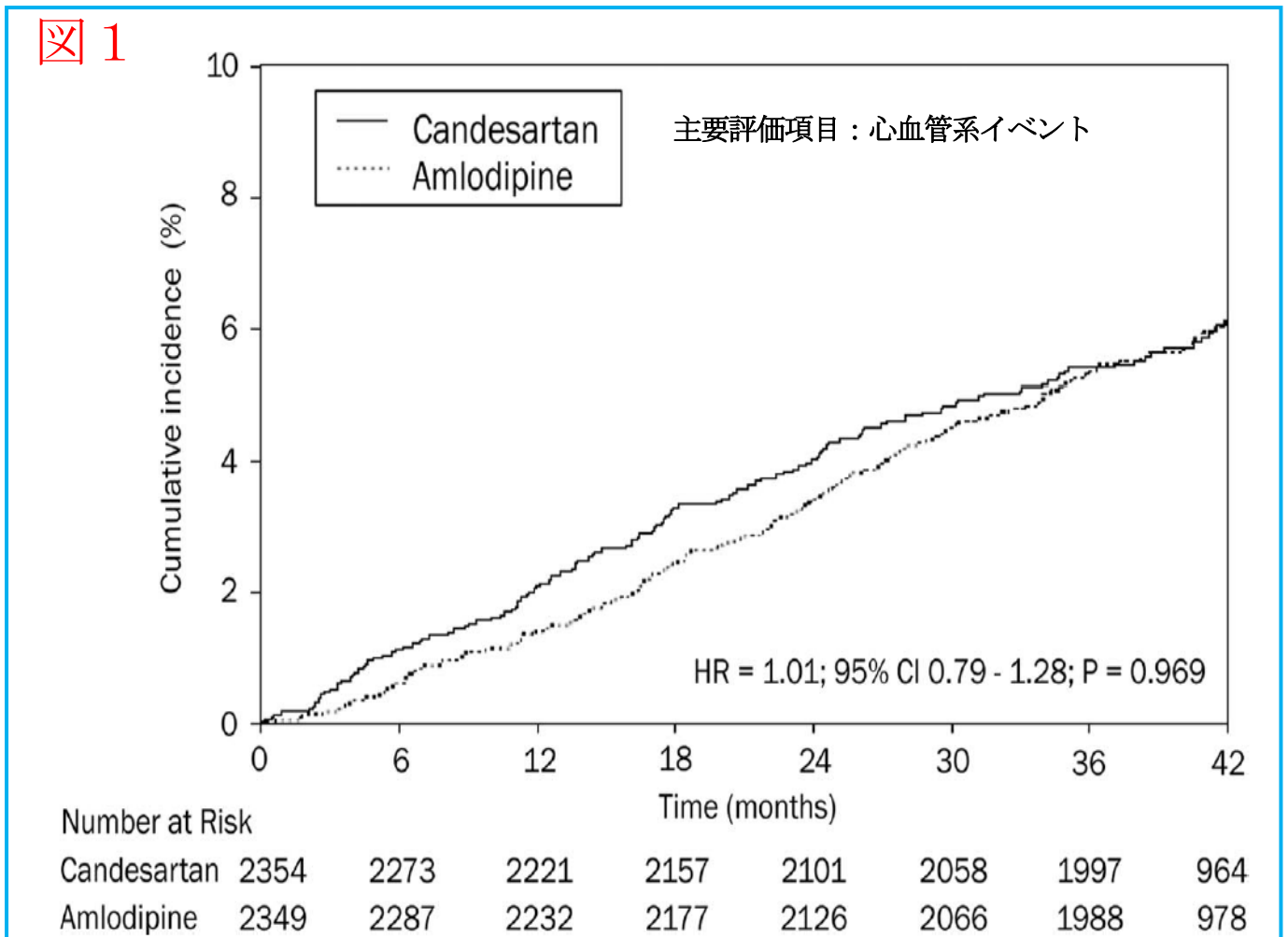


図2：英語版スライド

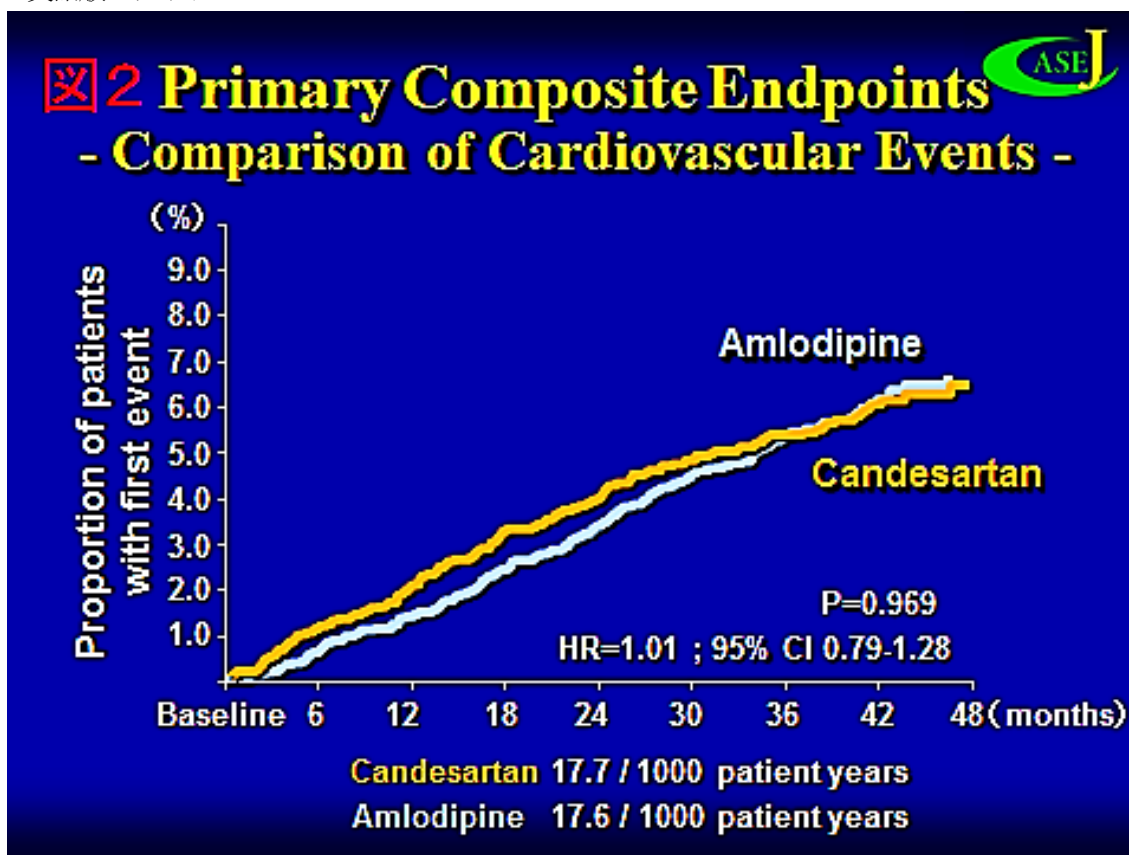


図3：日本語版スライド

(アムロジピン群のグラフ (青線) が全体的に0.08%上がっており、42週目以降では、カンデサルタン群 (赤線) のイベント発現率が低くなるように見える。)

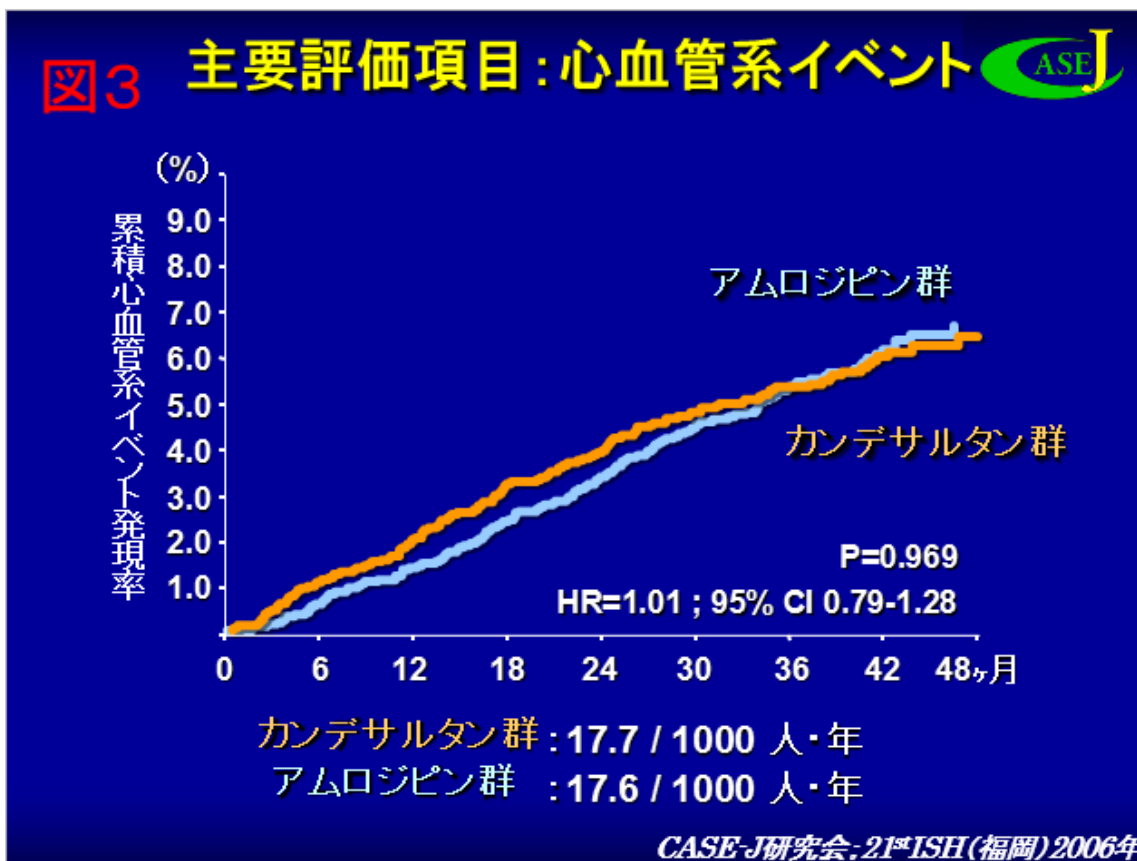


図4：英語版スライド（図2）の線を細くしたもの

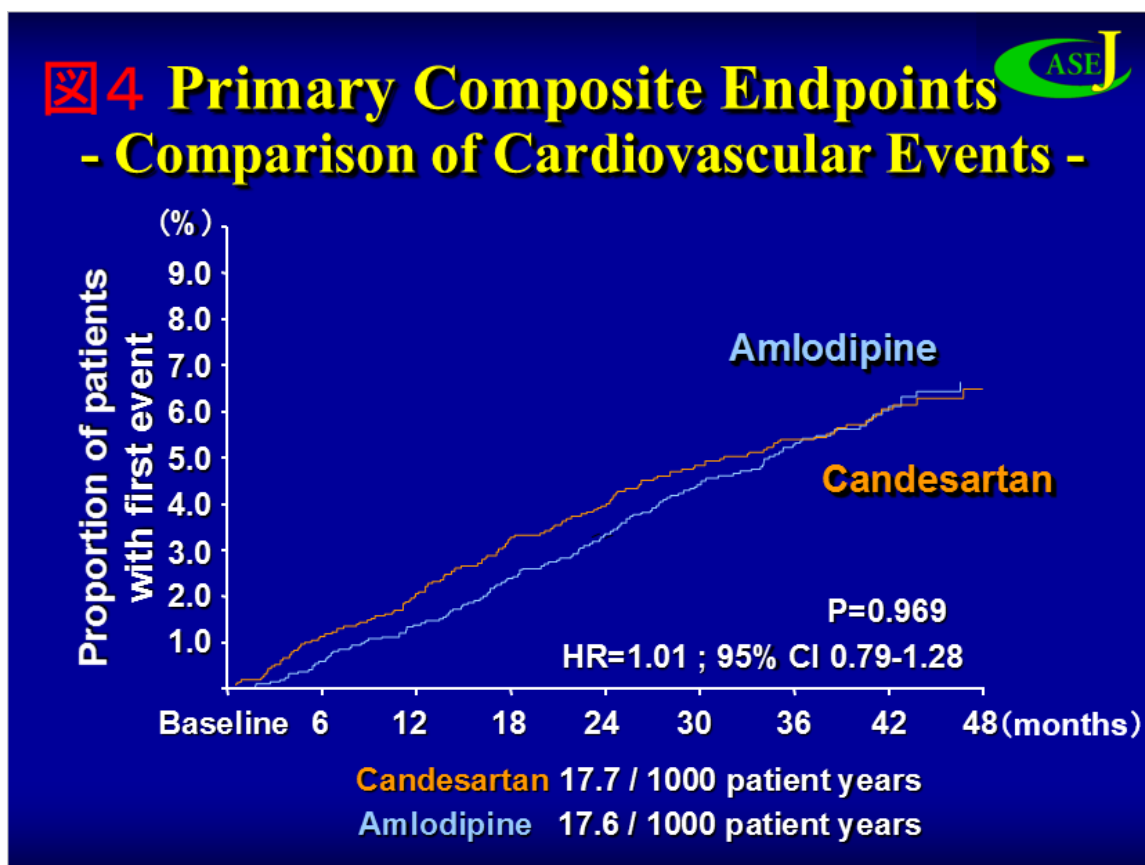


図5：日本語スライド（図3）の線を細くしたもの
 (アムロジピン群のグラフ（青線）が全体的に0.08%上がっており、42週目以降では、カンデサルタン群（赤線）のイベント発現率が低くなるように見える。)

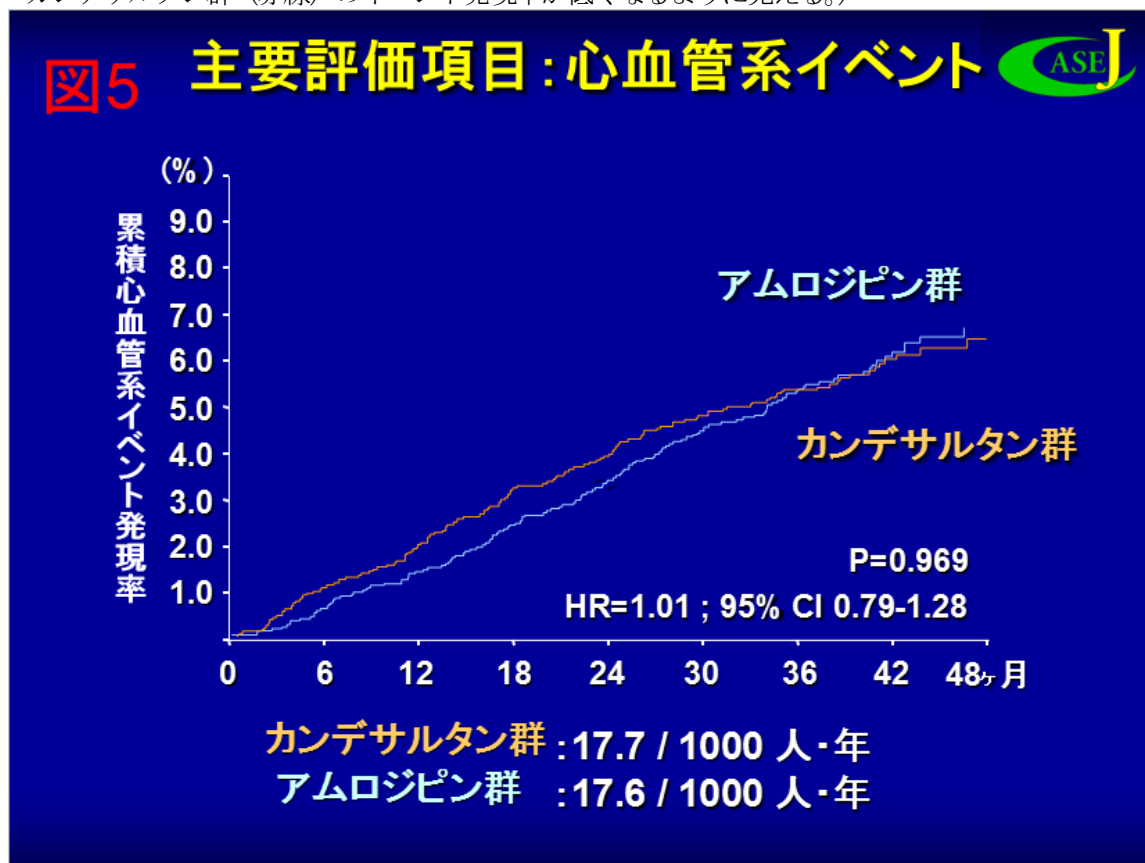


図6：論文スライド（図1）と英語版スライド（図4）を重ねたもの。両スライドに違いは見られない。

図6 Primary Composite Endpoints - Comparison of Cardiovascular Events -

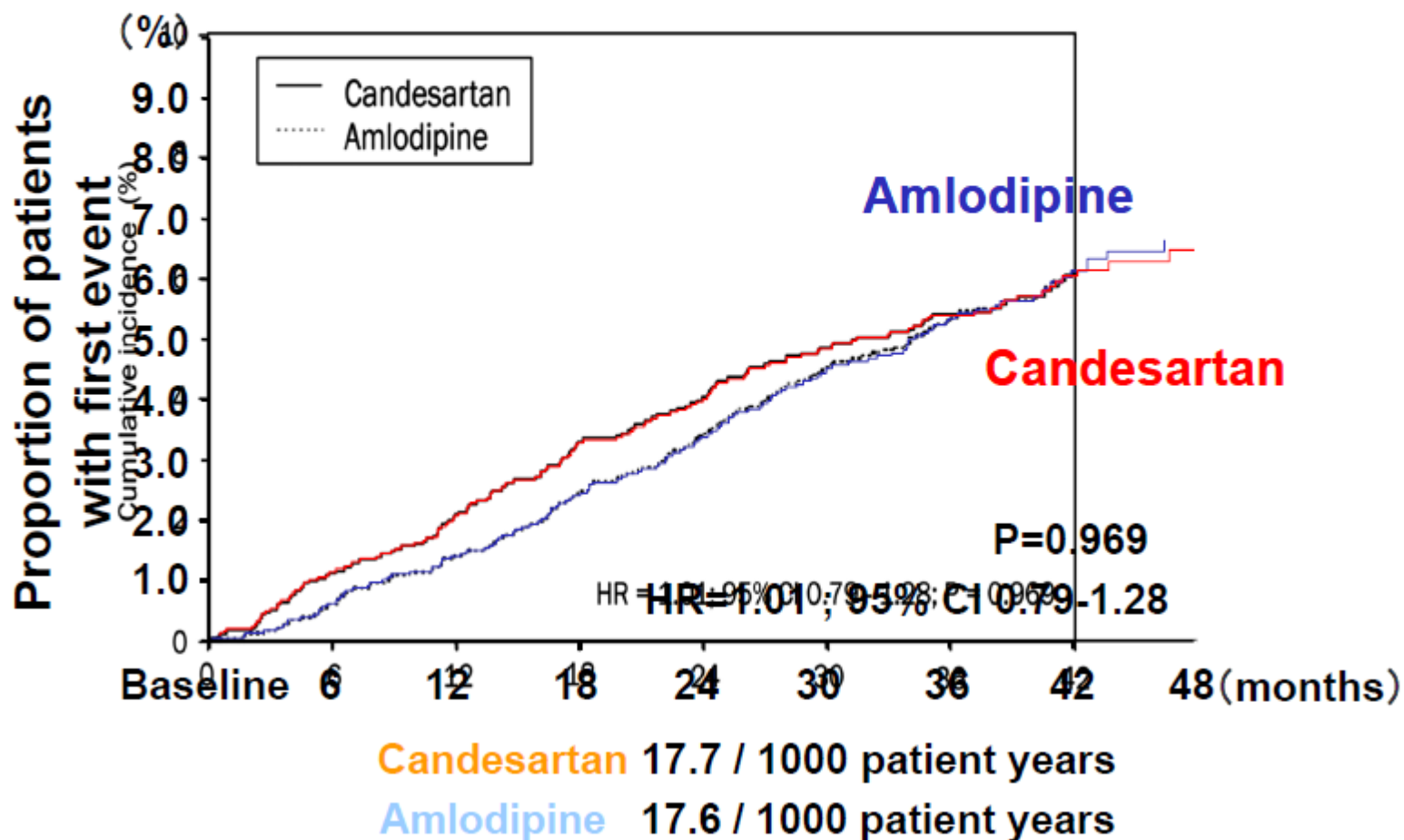


図7 Primary Composite Endpoints - Comparison of Cardiovascular Events -

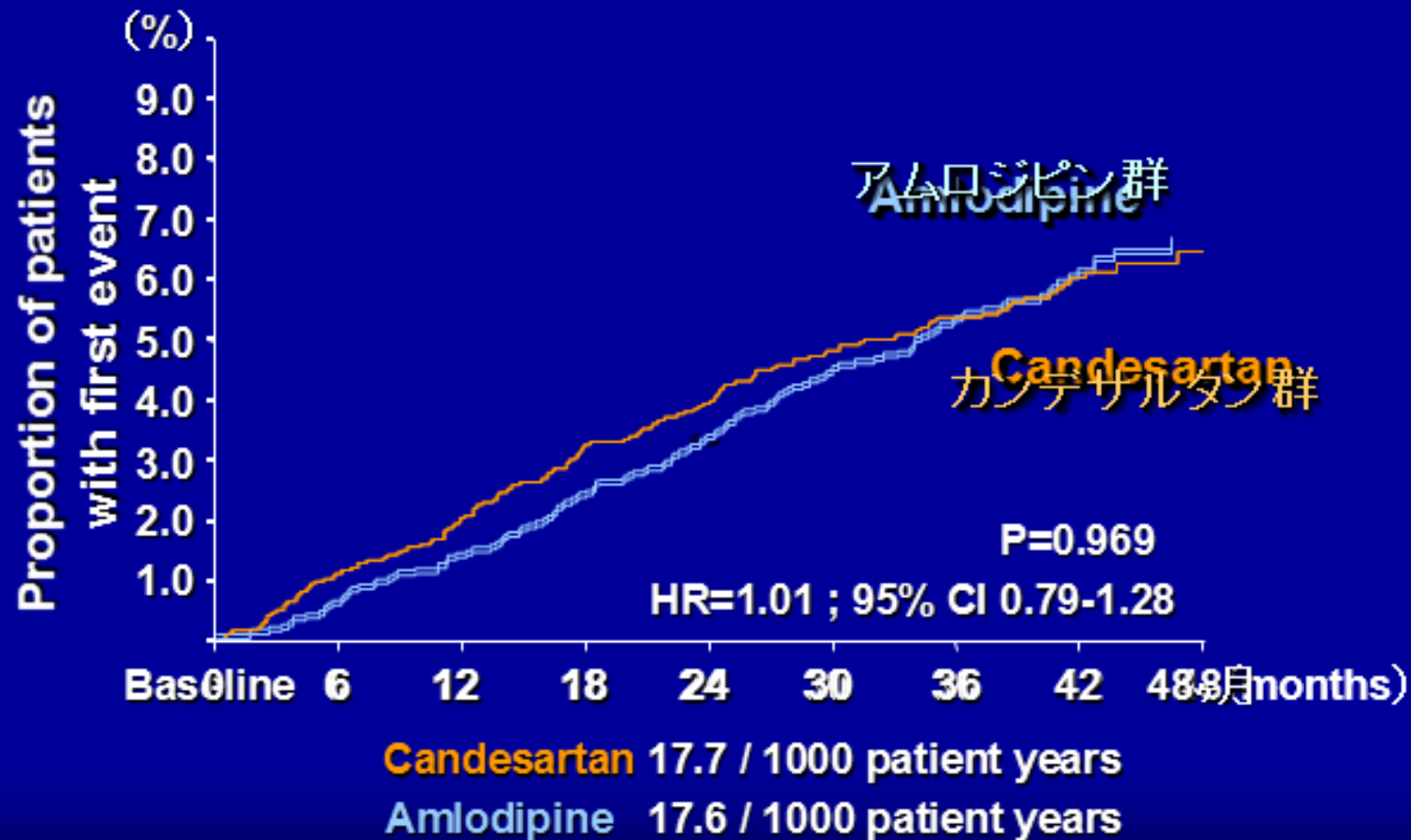


図8：図4の拡大図

図8

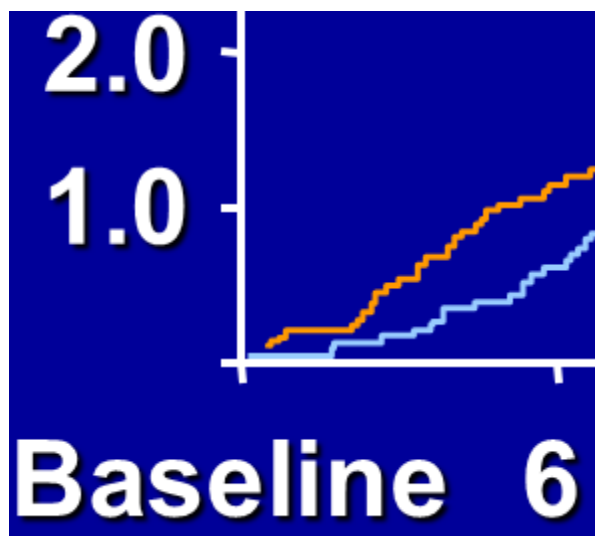
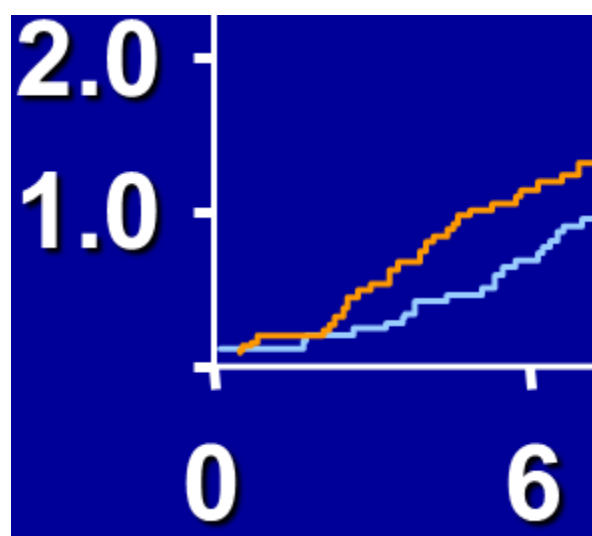


図9：図5の拡大図

図9

図8に比べ、アムロジピン群（青線）のグラフの始点が0.08%上がっている。



(1) 英語版スライドの作成経緯について

当時、EBM研究センターで解析担当であったP49助手へのヒアリングでは、英語版スライドは2006年9月15日に開催される報告会並びに同年10月15日から19日に福岡で開催された国際高血圧学会（ISH2006福岡）に間に合わせるため、P13教授の指示を受けた同氏がスライド化に向けた作業を行うこととなった。SASという統計解析ソフトを使用して解析した結果（図10）を、武田薬品医薬開発本部のP8氏に交付し、後日、完成した英語版スライドを確認した旨の証言が得られた。

一方、武田薬品医薬開発本部のP8氏へのヒアリングでは、同氏はP49助手から解析結果を受領し、同氏がスライド制作会社であるH社にスライドの作成を依頼して、英語版スライド（図12）を作成した旨の証言が得られた。

完成した英語版スライドは、同年9月15日開催の「運営幹事会」においてP49助手が発表に使用した。同年10月15日から開催された国際高血圧学会（ISH2006福岡）においてP12教授が発表した英語版スライドは、同氏が前述の運営幹事会のスライドの中から必要なものをピックアップし、さらにはスライドの線を太くするなどスライドのレイアウト等を一部変更して再構成したものであることが、関係者へのヒアリングで確認された。

したがって、EBM研究センターが英語版スライドを作成した事実はないと判断した。

以下に、P49助手が送信した解析結果（図10）を掲載する。なお、図11は、図10のデータを拡大したものであり、図12は、P49助手が送信した解析結果を基に作成された9月15日報告スライドである。

図10：P49助手が送信したデータ（Microsoft Excel ファイルにグラフの画像データを貼り付けたもの）

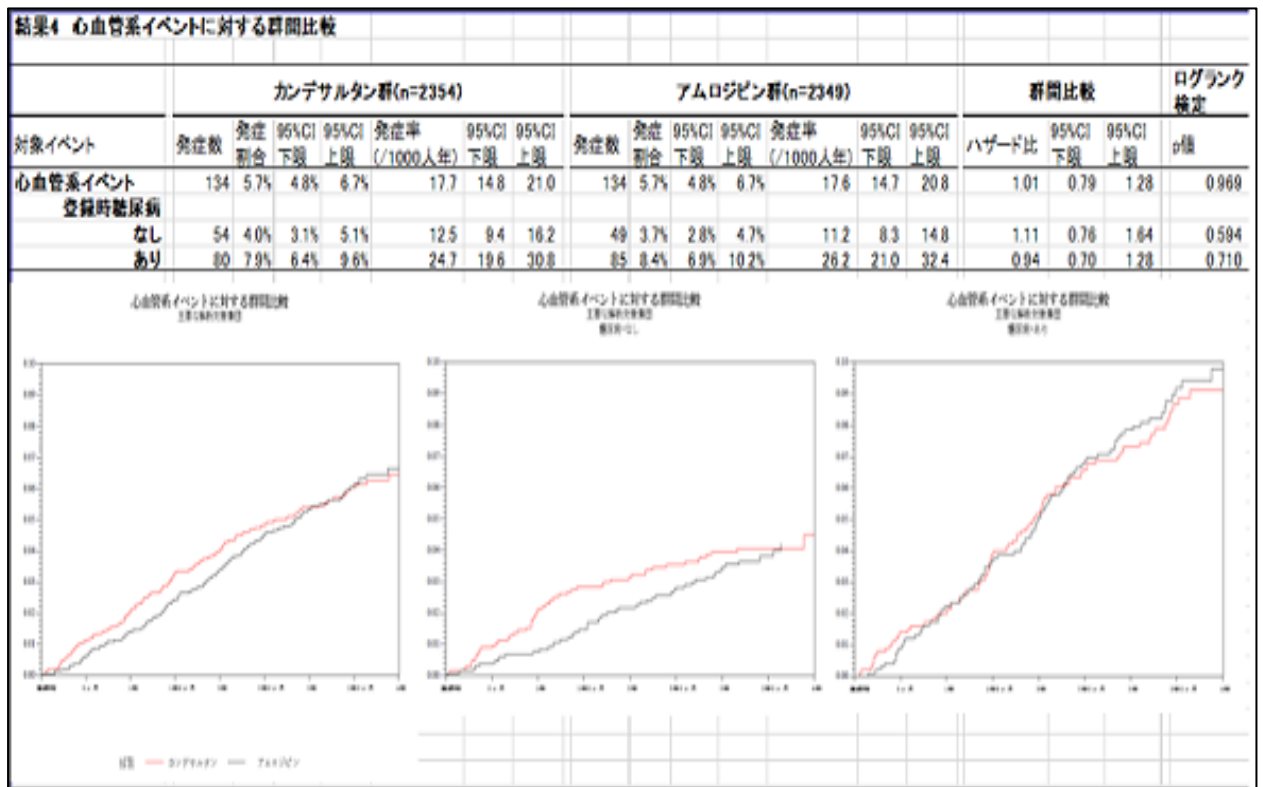


図11：図10の「心血管系イベントに対する群間比較のグラフ図（画像データ）」を拡大したもの

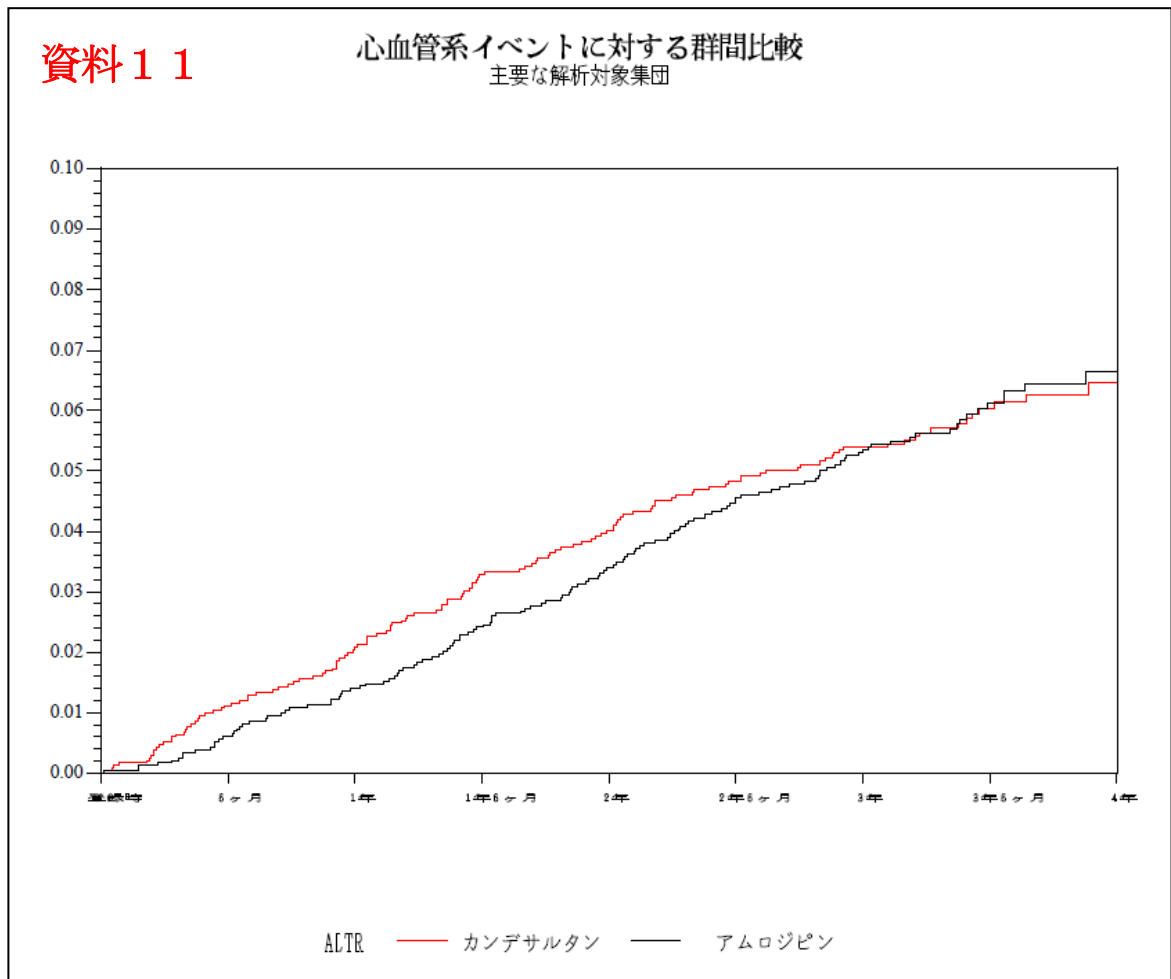
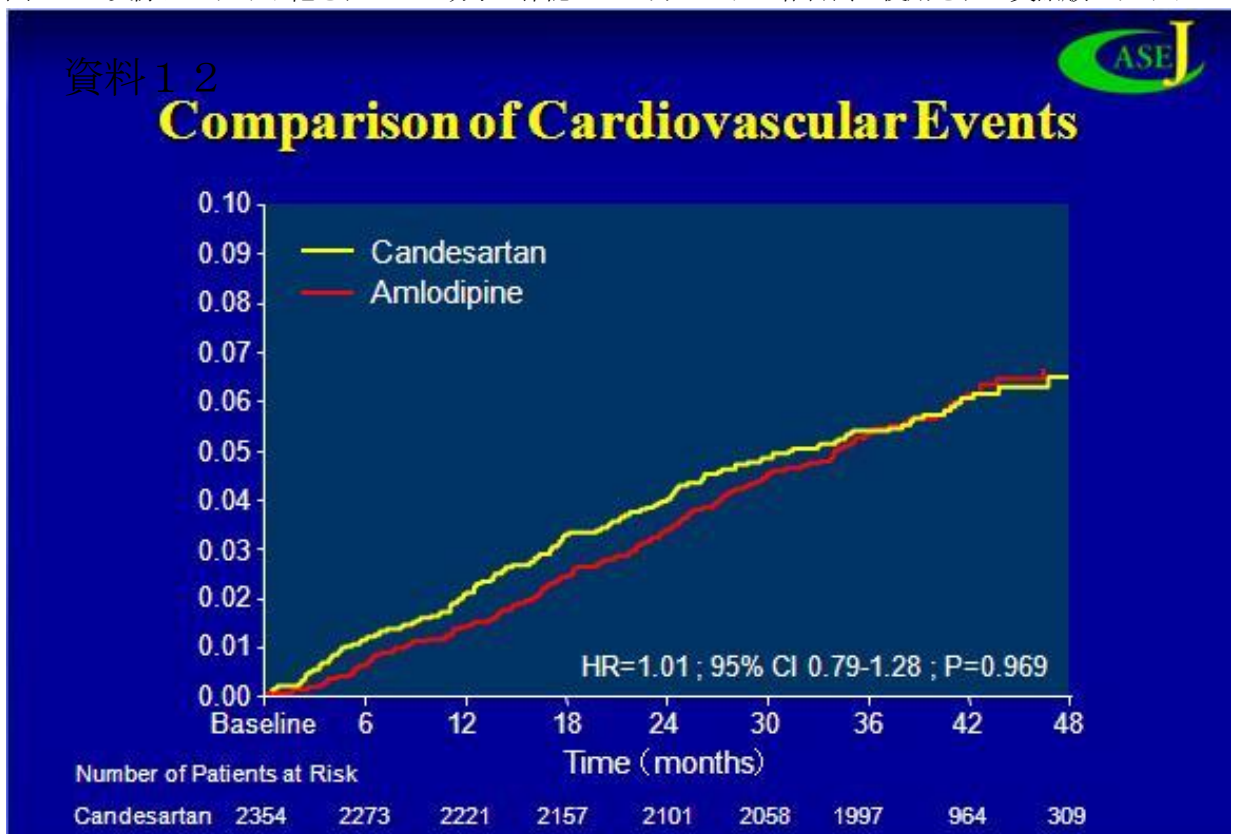


図12：実際にスライド化されP49助手が確認した9月15日の報告会で使用された英語版スライド



2) 日本語版スライドの作成経緯について

E BM研究センターのP 4 9助手、武田薬品医薬開発本部のP 7氏、P 8氏、同社医薬営業本部のP 6 1氏を含む各関係者へヒアリングを行った。以下にヒアリングの概要を記載する。

P 8氏は、2 0 0 6年9月2 8日に英語版スライド(案)が固まり、武田薬品医薬営業本部のP 6 0氏とP 6 1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、P 1 2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証言している。

P 6 1氏は、日本語版スライドの作成は武田薬品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P 8氏から受領したことを証言している。

P 7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P 6 1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証言している。

また、調査の過程において、2 0 1 4年6月1 0日に武田薬品のP 7 7氏から本院へ販売促進資料一式がメールで送信されているが、同メールの本文中に武田薬品において日本語版スライドを作成していた旨の記載がされていた。

【武田薬品P 7 7氏メール(抜粋)】

また、インタビューの際に、「英語版オリジナルスライドを基に作成しているはずなのに、日本語版スライド中のKM曲線(の隙間の見え方)が、元の英語版オリジナルと異なっている」旨のご見解を、先生方からいただきました。この点につきまして、日本語版を作成(=英語版中のタイトルや説明部分の英語を、日本語に変更する作業を指します)した担当者に、当時の記憶を含めて昨日再度確認しましたが、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)ズレているとしまして、その確かな理由の特定はできませんでした。

そういう状況ではありますが、当社側で推定しておりますのは、以下のようなことが原因ではなかったかということです：

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、P 1 2教授から何がしかのご指示がありこれに従った。

(2006年のISHの直前の短期間のうちに、P 1 2教授のご指示とそれに対応する修正作業とが繰り返し行われています。)

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。

なお、担当者によりますと、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、それぞれの曲線自体に手を加えていないことはもちろんですが、両曲線の相対的な位置関係を多少とも変更する意図は全くなかったということでもあります。

したがって、E BM研究センターが日本語版スライドを作成した事実はないと判断した。

・結 論

調査委員会では、川村教授及び三浦教授による調査結果の検証並びに京都大学及び武田薬品の関係者へのヒアリングや資料の精査を行った結果、以下のとおり判断した。

1. 各スライドと生データとの整合性並びに各スライドの相違点について
 - ① 論文スライドと生データは一致する。
 - ② 論文スライドと英語版スライドは一致する。
 - ③ 英語版スライドと日本語版スライドは一致しない。
 - ④ 日本語版スライドと生データは一致しない。
2. 英語版スライド及び日本語版スライドの作成について
 - ① EBM研究センターでは、英語版スライドを作成した事実はない。
 - ② EBM研究センターでは、日本語版スライドを作成した事実はない。

3. 副次的評価項目である糖尿病の新規発症解析項目の追加について

・調査方法

調査委員会では、副次的評価項目にあたる糖尿病新規発症解析項目追加の経緯について確認するため、P13教授、P49助手、武田薬品P7氏、P8氏、P61氏等の当時の関係者にヒアリングを行うとともに資料の精査を行った。

2004年6月15日、欧州で行われていたディオバン（アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬）とアムロジピンを比較調査する「VALUE試験」の結果が発表された。その中で、「ディオバンの長期的な心保護作用をさらに強化し、また、心血管疾患のリスクが高い高血圧患者において糖尿病発症を予防することが期待されます」との内容が含まれていた。このような背景のもと、2005年5月28日に開催された「第3回CASE-J試験運営委員会」に提出された新規作成の「CASE-J統計解析計画書(案)」の中に、糖尿病の新規発症解析項目が含まれていることを確認した。

当日の議事要旨によれば、「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）」という質問に対して、「データを見て、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教授）」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教授）」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教授）」と回答されたことが記載されている。この項目追加については、データを確定した日（2006年7月31日）より前に決定されていた。

なお、同委員会には、武田薬品のP7氏、P8氏の2名がオブザーバーとして参加していたが、議事要旨によれば特段の発言はなく、両氏が糖尿病の新規発症項目追加の決定に関わっていたことは確認されなかった。

また、Hypertension 誌に掲載した論文の中で糖尿病新規発症解析の項目を追加したことが明記されている。

三浦教授からは、併せて（1）臨床研究開始前におけるUMINへの事前登録の必要性、（2）副次的評価項目に関するサブグループ分析の結果を論文の結論に書くべきではなかった、との指摘を受けた。

（1）のUMINへの臨床試験登録（※1）については、CASE-J試験の患者登録開始時期が登録制度開始前の2001年9月12日であり、UMIN臨床試験登録システムへの登録が義務付けられる前であったため、同システムへの登録を行っていないことについては問題がないことを確認した。

※1. UMIN臨床試験登録システム

医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors:

ICMJE）は、加盟している医学雑誌へ投稿を予定している2005年6月1日以降に患者登録を開始する臨床試験は、公開されている試験登録に登録することを義務付けた。（Abbsi, 2004）。

これを受けて、日本でも2005年6月1日よりUMIN臨床試験登録システムが登録を開始し、同年7月1日より日本医薬情報センターが、また、2006年より日本医師会が同様のシステムにより登録を開始した（http://www.umin.ac.jp/ctr/CTR_Background.htm）

Abbasi K. Editorials: Compulsory registration of clinical trials. British Medical Journal 2004; 329: 637.

(2) の指摘については、論文著者は、『糖尿病新規発症はCASE-J試験の副次的評価項目であるが、必然的に「対象者は当初糖尿病を有しない人に限定して分析する必要」があるため、対象者が限定されたものであり、この意味からいわゆる「副次的評価項目のサブグループ解析」ではなく、「副次的評価項目の主要な結果」である』と判断していた。

調査委員会としては、論文査読者から指摘を受けていない事実が確認されているため、この論文の適格性には問題がないと判断した。

なお、調査委員会は、三浦教授の指摘については、合理的であると考えます。

・結 論

調査委員会では、糖尿病新規発症解析項目の追加については、以下の点を確認し妥当であると判断した。

1. 糖尿病の新規発症解析項目については、2005年5月28日開催の第3回CASE-J試験運営委員会に提出された新規作成の「CASE-J統計解析計画書(案)」の中に記載されている。
2. この追加項目は、データを確定した日(2006年7月31日)より前に決定されている。

4. 糖尿病の新規発症の定義の変更について

調査方法

調査委員会では、糖尿病の新規発症の定義を変更した経緯について確認するため、P13教授、P49助手、武田薬品P7氏、P8氏を含む当時の関係者にヒアリングを行うとともに資料の精査により調査を行った。

この試験に参加する意思のある患者について参加に適した症例かを判断するために症例登録票①(P25)を提出してもらい、その後、参加が決定した患者については症例登録票②(P26)を提出してもらう手順となっていた。

症例登録票①と②の両方に、糖尿病についての項目がある。

症例登録票①では、心血管系リスク因子のチェック項目に糖尿病の欄があり「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)」ということが定義されている。一方で症例登録票の②では、患者背景のチェック項目に合併症の欄があり、その選択肢のチェック項目の一つに糖尿病が入っていた。

P49助手は、糖尿病の新規発症の解析を行うにあたり、「糖尿病ではなかった」ことの判断基準として当初は、統計解析計画書に規定されていた「症例登録票②の合併症内容として糖尿病にチェックのない患者」を解析対象者として仮解析を行い2006年8月22日にP13教授及びP59助教授に対して仮解析結果を報告した。報告後、P49助手は「患者背景因子の比較(P27参照)」表中にある「2型糖尿病」欄の患者数と仮解析した糖尿病の患者数が違うことに気づいた。

その後、P59助教授と相談し、医学的に基準が明確な症例登録票①に記載されているII型糖尿病の有無をチェックする項目を用いることとし、2006年9月4日にP3教授及びP13教授に了解を得ていたことを確認した。

・結論

調査委員会では、医学的に基準が明確な選択基準を採用されており、糖尿病の新規発症の定義を変更したことは、妥当であると判断した。

症例登録票 ①

京都大学 EBM 共同研究センター FAX:075-771-5143,075-761-2670 24 時間受け付け
 お問い合わせ TEL:0120-105894,075-771-5075 月～金曜日 9:30～17:00 (但し、祝祭日、12/29～1/4 は除く)

記載日 200__年__月__日 担当医師名

施設名・診療科名 ・

本人文書同意取得日 200__年__月__日

カルテ番号 患者イニシャル (姓) . (名)

性別 男 女 ⇒⇒⇒⇒⇒⇒ 現在妊娠 なし あり (登録不可)
 閉経 前 後

外来患者 はい いいえ 生年月日 大 昭__年__月__日

1 回目来院時血圧*1 収縮期 mmHg / 拡張期 mmHg (座位)

登録時血圧・脈拍 収縮期 mmHg / 拡張期 mmHg (座位) / 拍/分

心血管系リスク因子 *心エコーは実施可能施設のみ

① 血圧 2 回の診察時のいずれにおいても収縮期血圧 180mmHg 以上または拡張期血圧 110mmHg 以上

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)

脳 脳出血*3 の既往あり 脳梗塞*3 の既往あり 一過性脳虚血発作*3 の既往あり
 注:単なるめまいのみでは一過性脳虚血発作とはしない。

心臓 左室肥大 *心エコー*2:左室後壁厚もしくは心室中隔壁厚 ≥12mm (mm) または
 心電図*2:SV₁+RV₅ ≥35mm (mm)
 狭心症 心筋梗塞*3 の既往あり

腎臓 蛋白尿 (+1 以上*2) 腎障害あり (血清クレアチニン*2 ≥1.3mg/dL)

血管 動脈硬化性末梢動脈閉塞症あり (Fontaine 分類第 2 度以上)
 間欠性跛行、安静時疼痛、指趾の潰瘍・壊死のいずれか

除外基準のチェック

①座位の収縮期血圧 200mmHg 以上または拡張期血圧 120mmHg 以上の患者 いいえ はい

② I 型糖尿病の患者 いいえ はい

③同意日前 6 ヶ月以内に脳血管障害、または心筋梗塞の既往を有する患者 いいえ はい

④PTCA、CABG が予定されているまたは同意日前 6 ヶ月以内に施行した患者 いいえ はい

⑤心不全 (NYHA 心機能分類 Class II 以上) 治療中の患者または左室駆出率 40% 以下 いいえ はい

下の患者 心不全なし NYHA 心機能分類 Class I

⑥β遮断薬、Ca 拮抗薬による治療を要する冠動脈疾患 (狭心症等) 患者 いいえ はい

⑦心房細動または心房粗動を有する患者 いいえ はい

⑧腎機能障害を有する患者 (血清クレアチニン*2 ≥3.0mg/dL: mg/dL) いいえ はい

⑨肝機能障害を有する患者 (AST, ALT ≥100IU/L)
 AST (GOT)*2: IU/L ALT (GPT)*2: IU/L いいえ はい

⑩同意日前 5 年以内に悪性腫瘍の既往のある患者、あるいはその疑いのある患者 いいえ はい

⑪カンデサルタン・シレキセチル、ベシル酸アムロジピンの禁忌の患者 いいえ はい

*1:登録前 1 ヶ月以内、*2:同意日前 3 ヶ月以内、*3:同意日の 6 ヶ月以上前
 ①次のページ② (全 2 ページ) を記載して下さい

症例登録票 ②

患者背景

身長・体重 cm ・ kg

高血圧を指摘された時期 今回 年 ヶ月前 不明

割付薬投与前使用降圧薬 なし あり

使用薬剤の内容

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

その他(該当する薬剤コードがない場合、その他を選択して下さい)

高血圧家族歴 なし あり (父 母 兄弟姉妹) 不明

飲酒 飲まない 時々飲む 毎日飲む

喫煙 吸わない 吸う (本/日) 以前吸っていた (本/日)

アレルギー歴 なし あり 不明

合併症 なし あり → (ありの場合以下の内容から選択して下さい)

合併症内容 高脂血症 肥満 糖尿病 ②

気管支喘息・慢性閉塞性肺疾患 痛風 その他

既往歴 (心血管リスク因子以外) なし あり

既往歴内容*

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

*該当する疾患名コードがない場合、「その他」コードを選択して下さい。

検査^{*4}

心エコー(LVMI)^{*5} 未実施 実施 LVDd: mm LVDs: mm

IVSTd: mm PWTd: mm

心電図 未実施 実施 Sv₁+Rv₅: mm

胸部X線^{*5} 未実施 実施

臨床検査

血液一般検査 未実施 実施

生化学検査 未実施 実施

尿検査 未実施 実施

割付希望日 200__年__月__日

*4: 登録時もしくは登録前3ヶ月以内に実施したもの。

*5: 心エコー、胸部X線は実施可能施設のみ

※臨床検査の結果は検査伝票のコピーを所定の封筒で京都大学EBM共同研究センターまで郵送して下さい。

心血管系リスク因子として脳卒中・一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、動脈硬化性末梢動脈閉塞症の既往のある場合には該当する調査票をお送りします。臨床経過、検査所見などの詳細を記載して京都大学EBM共同研究センターあて送信して下さい。

結果2 患者背景因子の比較

患者背景因子

主要な有効性解析対象例(4703例)

背景因子	分類	要約統計量		検定P値	
		カンデサルタン群	アムロジピン群		
性別	男性 (%)	1262 (53.6)	1335 (56.8)	0.026	
	女性	1092 (46.4)	1014 (43.2)		
年齢	例数	2354	2349	0.557	
	平均値	63.8	63.9		
	標準偏差	10.5	10.6		
	最大値	23	23		
	中央値	65.0	65.0		
	最小値	84	84		
年齢区分	～59歳 (%)	745 (31.6)	751 (32.0)	0.530	
	60～69歳	858 (36.4)	808 (34.4)		
	70～79歳	638 (27.1)	668 (28.4)		
	80歳～	113 (4.8)	122 (5.2)		
年齢区分(高齢者)	<65歳 (%)	1132 (48.1)	1115 (47.5)	0.670	
	≥65歳	1222 (51.9)	1234 (52.5)		
年齢区分(超高齢者)	<75歳	1994 (84.7)	1958 (83.4)	0.206	
	≥75歳	360 (15.3)	391 (16.6)		
BMI[kg/m ²]	例数	2354	2349	0.152	
	平均値	24.62	24.47		
	標準偏差	3.69	3.62		
	最大値	47.75	49.1		
	中央値	24.34	24.22		
	最小値	14.94	13.84		
BMI区分	<25.0 (%)	1378 (58.5)	1426 (60.7)	0.130	
	≥25.0	976 (41.5)	923 (39.3)		
心血管系リスク因子	重症高血圧 (%)	454 (19.3)	493 (21.0)	0.146	
	2型糖尿病	1011 (42.9)	1007 (42.9)	0.956	
	脳出血	42 (1.8)	44 (1.9)	0.820	
	脳梗塞	165 (7.0)	159 (6.8)	0.745	
	一過性脳虚血発作	48 (2.0)	26 (1.1)	0.010	
	左室肥大	799 (33.9)	813 (34.6)	0.629	
	狭心症	192 (8.2)	177 (7.5)	0.428	
	心筋梗塞	127 (5.4)	140 (6.0)	0.403	
	蛋白尿(+1以上)	460 (19.5)	445 (18.9)	0.604	
	腎障害あり(Cre1.3mg/dl以上)	193 (8.2)	174 (7.4)	0.312	
	動脈硬化性末梢動脈閉塞症	29 (1.2)	24 (1.0)	0.495	
	心血管系リスク因子(臓器別): 脳	なし (%)	2106 (89.5)	2124 (90.4)	0.275
		あり	248 (10.5)	225 (9.6)	
心血管系リスク因子(臓器別): 心臓	なし (%)	1347 (57.2)	1326 (56.4)	0.593	
	あり	1007 (42.8)	1023 (43.6)		

結果1 患者背景因子の比較

5. データの収集管理について

【事実関係】

(1) 試験参加医師がE BM研究センターに症例報告書（以下「CRF」という。）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と、②E BM研究センターにファクシミリ送信する方法のいずれかであった。ファクシミリ送信方法においては、E BM研究センターの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E BM研究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登録を選択していたのは360名、ファクシミリ登録を選択したのは166名であった。

試験参加医師が自らパソコン等に入力してインターネットを通じて送信したデータを武田薬品の関係者が改ざんする機会としては、データ入力段階と、送信後の段階があり得る。

ファクシミリ送信では、武田薬品の関係者がデータを改ざんする機会としては、ファクシミリへの記入段階、記入後送信までの段階及び送信後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、インターネットで送信された場合について述べたことと同様である。）。

(2) 試験参加医師が自らパソコン等に入力してインターネットを通じて送信した場合については、武田薬品関係者が自由にE BM研究センターの執務場所内に立ち入ることができたり、E BM研究センターのパソコンを操作していたことを窺わせる事情は見当たらなかった。また、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り、医師による送信後にデータにアクセスして改ざんする機会があったことを示す事情は窺えなかった。

次に、試験参加医師がE BM研究センターにファクシミリ送信した場合に関しては、武田薬品関係者が、ファクシミリ送信後にE BM研究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形跡は見当たらなかった。

(3) 調査委員会による調査の結果、E BM研究センターに送信されたファクシミリ全1518症例中130通²（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、調査委員会では、次のとおりの結果を得た。

① 記載内容の確認

調査委員会は、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

調査委員会は、これらのファクシミリについて、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いた。特定のMRが複数の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

調査委員会は、これらのファクシミリの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。

・結 論

調査委員会は、ファクシミリについては、武田薬品のMR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E BM研究センターにファクシミリ送信したものであり、武田薬品のMR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などして記入したものではないと判断した。

²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。

V. 臨床研究の質及び信頼性の確保についての京大病院の取り組み

(1) 2001年当時の状況

CASE-J試験が開始された2001年の日本の医師主導型試験を取り巻く環境は、昨今議論されている臨床研究データの信頼性確保という観点からすると臨床研究の在り方に関するコンプライアンス意識が低く、当時は不適切な行為が行われないようにするためのルールの徹底が十分ではなかった。

その中で、CASE-J試験では、プロトコルの作成から、データ管理、解析、論文執筆などを研究者主導で実施し、さらに試験の運営に携わっていない第三者からなる独立データモニタリング委員会を組織し、同委員会による監視を受け、実施されたものであった。

(2) 2003年以降、現在までの取り組み

2003年に厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」が制定され、京都大学においても、職員に対して周知徹底を図るための研修を実施してきた。

2007年10月、本院において利益相反や個人情報の保護を含む臨床における倫理の方針を明確にするため「医の倫理綱領」を定め、携帯用「医療事故防止スタッフマニュアル」に掲載するとともに、同年12月には、10日間にわたり研修医、大学院生を含む全職員を対象にした説明会を実施した。

本学医学部に存在していた治験管理センターでの「充実した企業治験実施」、探索医療センターでの「ICH-GCPによる充実した治験体制、フェーズ1の実施体制」、EBM研究センターでの「データ収集・解析機能、多施設大規模臨床研究」の臨床研究支援機能が評価され、2012年6月 厚生労働省より、①出口戦略を見据えた適切な研究計画の企画・立案、②適切かつ透明性の高い倫理審査、③ICH-GCPに準拠したデータの信頼性確保、④知的財産の管理や技術移転、⑤他施設共同研究、他施設が実施する臨床研究の支援、⑥関係者への教育、国民・患者への普及、啓発、広報の6つの要件を満たす病院として臨床研究中核病院整備事業に選定された。

2012年7月、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院医の倫理委員会（以下「医の倫理委員会」という。）において、臨床研究が、倫理的および科学的に適正に実施されることを目的に、臨床研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する院内の規定および手順、個人情報の保護、利益相反などを含む内容の臨床研究に関する教育研修を実施した。

同年12月、院内の教育研修を年に2回実施することを定め、未受講者に対しては録画記録やe-learningによる研修機会の提供も行ってきた。また、臨床研究を始める研究者には事前の受講を、実施中の研究者には、年に一度以上の受講を義務づけた。

2013年4月、本院は、探索医療センター、EBM研究センターおよび治験管理センターの3センターを臨床研究総合支援センターに統合して、これまで別々に機能していた臨床研究支援機能を機能横断的に運用する組織とした。機能の効率化の中でICH-GCPに対応した研究支援をこれまでの医師主導治験だけでなく、高度医療、先進医療、市販後大規模臨床研究、さらには一般の臨床研究までに広げた。

なお、臨床研究総合支援センターでは、データの信頼性確保やデータ改ざんなどの研究不正を防止するため、カルテにある元データと解析されたデータとの照合を行い、臨床研究計画書に従って適切に実施されたかなどを調べる体制を整備強化した。

さらに、教育面では、全病院職員を対象に実施してきた臨床研究の倫理面に関する教育に加え、2014年には臨床研究のデータ質保証に関する教育を開始し、この教育研究を受講していない教職員は臨床研究に係わることができないようルール変更を行った。

(3) 今後の新たな取り組み

臨床研究に係るデータの質の確保における責任を明確化するため、データ管理、統計解析、モニタリングの担当者を試験ごとに指名することを2015年4月以降の倫理委員会申請分から義務化することとしている。

また、研究の信頼性確保に向けた取り組みとして、まずモニタリングについては、実施される試験のリスクに応じたモニタリング体制を提案し、今後、研究者間の相互モニタリングが選択されたことを考慮したチェックリストの作成や臨床試験に携わる者が臨床試験の実施に関する情報を一括して取得できるWebサイトを構築する予定である。

さらには、信頼性の確保を担保するため、監査実施体制の整備として、監査担当者育成のための教育研修を行い、臨床研究の質の向上を保つために、各診療科に臨床試験担当者を配置することとし、そのための教育研修を実施する予定である。

臨床研究CASE-J試験に関する調査委員会

委員長 平家 俊男 (京都大学医学部附属病院 副病院長)
委員 一山 智 (京都大学医学部附属病院 副病院長)
委員 稲垣 暢也 (京都大学医学部附属病院 副病院長)
協力者 川村 孝 京都大学環境安全保健機構 健康科学センター長 教授
協力者 三浦 克之 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門 教授
(委員長 上本 伸二 (京都大学医学研究科長) 2014年10月1日交代)

CASE-J試験等に関する流れ

2001年 2月 1日：京都大学大学院医学研究科EBM研究センター設置

2001年 9月12日：CASE-J試験第1例目登録

2002年 8月17日：日本学会事務センター（日本高血圧学会事務局）倒産

2004年11月 1日：「CASE-J研究会」が発足

※「CASE-J代表世話人」と株式会社G社で事務局業務の委託契約を締結

2005年12月31日：CASE-J試験終了

2006年 7月31日：CASE-J試験の研究データを確定

2006年 9月 1日～14日：データ解析及びスライド作成依頼

2006年 9月15日：運営幹事会開催

2006年10月15日～19日：第21回国際高血圧学会（ISH2006）（福岡）開催

2006年11月11日：大阪でCASE-J成績報告会開催

2006年11月18日：東京でCASE-J成績報告会開催

2007年 1月 1日：CASE-Jエクステンション試験開始

2008年 2月：Hypertension誌（2月号）に論文が掲載

2008年 3月31日：CASE-Jエクステンション試験終了

(経緯)

2001年 4月 1日：CASE-J試験(※)開始。

(※)日本人への高血圧治療に関し、日本人の臨床試験の結果に基づくエビデンスの確立を目指していた「日本高血圧学会」と、カンデサルタンとアムロジピンのアウトカムリサーチの構想を描いていた武田薬品、そして、臨床研究を支援する組織の設立を目指していた京都大学の三者の方向性が一致し、わ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ことを目的にCASE-J試験が開始された。

2005年12月31日：CASE-J試験終了

2008年 2月：Hypertension 誌(2月号)に論文(※)が掲載される。

(※)論文：Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial.」
著者：P12、P13、P1、P38、P59、P49、P3、P11、

2014年 2月25日：本院P0助教の執筆に係る「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(※)される。

(※)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、平成20年に米医学誌「Hypertension」に掲載されたCASE-J試験の論文の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)や、Coxの比例ハザードモデルを使用したことが妥当ではない、ということを指摘していた。

2014年2月27日：CASE-J試験の論文のKM曲線が描かれたグラフと、武田薬品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のプロプレスが逆転する形になっており、不自然であるといった報道がある。

2014年 3月 3日：武田薬品が記者会見(※)を開催。

(※)新聞報道によると、会見では、当時の長谷川代表取締役社長から同社の広告で論文に掲載されていたグラフと違ったグラフを使用しており、日本製薬工業協会の定める宣伝規約に違反していたこと及びスライド作成については研究チームから提供されたスライドをそのまま使用しており、詳細は不明である旨の報告並びに第三者機関による調査を行うことについて発表があった。

2014年3月11日：京都大学医学部附属病院が調査委員会を設置、調査（※）を開始。

（※）報道された「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のプロブレスが逆転する形になっており、不自然であるといった疑義」並びに本院循環器内科P0助教による、論文の統計解析にCoxの比例ハザードモデルを使用したことが妥当ではないとする統計解析面での指摘について、これらの点を解明すべく、執行部会議において調査委員会を立ち上げ、調査を開始することを決定した。

2014年 3月12日：論文著者全員により、P0助教の指摘に対して統計解析については問題がない旨の反論を米医学誌「Hypertension」（電子版）に掲載。

2014年 6月20日：武田薬品が記者会見を開催。

（※）新聞報道並びに第三者機関による報告によると、第三者による調査の結果、同社が広告で使用していたCASE-J研究会のオフィシャルスライドセット及び武田薬品のスライドセット日本語版については、同社において制作されていた事実があった旨の報告を行う。

2014年 9月 2日：本件について、附属病院において予備調査として継続調査。

2015年 2月 5日：京都大学に学外に本務を有する有識者を加えた検証委員会（第1回）を開催。

2015年 2月10日：同検証委員会（第2回）を開催。

2015年 2月17日：同検証委員会（第3回）を開催。

平成 26 年 11 月 28 日

京都大学医学部付属病院
病院長 三嶋 理晃 殿

「CASE-J 試験」の統計解析についての検証・評価のご報告

滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門 教授
同 アジア疫学研究センター センター長
三浦 克之

本年 10 月 31 日付で標記についての検証および評価のご依頼をいただきました。具体的な依頼内容は以下の 2 点となっています。

1. 「CASE-J 試験」の論文の正当性について
2. 「スライドデータ」の解析について

それぞれについての検討・評価の結果を以下にご報告いたします。

1. 「CASE-J 試験」の論文の正当性について

本依頼事項は 2008 年 2 月に *Hypertension* 誌に掲載された原著論文 (Ogihara T, et al. *Hypertension* 2008; 51: 393-398.) の正当性についてのものです。以下の 2 点について検討・評価の結果を記載します。

① 比例ハザード性が仮定できるかについて

本論文では Cox 比例ハザードモデルが用いられていますが、このモデルは生存曲線の比例ハザード性を仮定できることが前提になっています。■■■■氏が *Hypertension* 誌への letter ■■■■において 1 番目の疑義としてあげているのが、比例ハザード性を仮定できないのではないかという点です。

本年 4 月に貴学の川村孝氏が出されたコメントにもありますように、比例ハザード性を確認するには、「log-minus-log survival plot」を視覚的に確認すること、また、比例ハザード性の検定を行うことが可能です。これについては本年 4 月に貴学の■■■■氏が、本研究の実データを用いて検討結果をすでに提出されています。それを見ると、「log-minus-log survival plot」では大きく比例ハザード性が崩れているとは言いがたいこと、また、比例ハザード性の検定結果は P 値が 7.3%であり、5%水準では有意ではないことから、比例ハザード性を仮定することには大きな問題はないと判断できます。

本研究で示されるような、2本の生存曲線が一度離れていたものが再度重なってくるという現象は自然界では一般的ではないものの、起こりえないものではありません。また、Cox 比例ハザードモデルは多くの疫学研究や臨床試験の分析に用いられていますが、比例ハザード性の検定まで行っている研究は多くありません。さらに、ハザード比が統計学的に有意である場合に特に比例ハザード性の仮定が問題になりますが、本論文では有意ではない結果ですから、その点でも問題とはなりにくいです。以上のことから、本論文で Cox 比例ハザードモデルを用いたことが不適切だったとは言えないと考えます。

② 糖尿病の新規発症リスクに関する結果について

これは統計学的な問題点ではありませんが、臨床研究あるいは疫学研究の計画および遂行に関する問題点として私が認識したものです。■■■■氏の letter における指摘はありません。一方、武田薬品工業株式会社が第三者機関（ジョーンズ・デイ法律事務所）に委託した調査報告においては問題点として指摘されています。

本論文では副次的評価項目（secondary endpoint）として糖尿病新規発症リスクについて検討し、カンデサルタン群でのリスク低下を主要な結果の一つとして報告し、抄録（Abstract）の結論においても言及しています。論文中のこの記載については以下の 3 つの問題点があると考えます。

- a. ジョーンズ・デイ法律事務所の報告によれば 2001 年に京都大学倫理委員会で承認された当初の研究プロトコールには副次的評価項目として糖尿病新規発症が含まれていません。その後、2003 年 1 月から 2005 年 12 月にかけて症例追跡調査が実施されています。糖尿病新規発症を副次的評価項目に含める「追加解析方針」が決定されたのは 2005 年 4 月のようです。すなわち、当初の評価項目（endpoint）に含まれていない疾患発症を、いわば「後付け」で追跡調査開始後に追加しています。一般に endpoint の発生を追跡するためには、プロトコールにその詳細な発見方法と発生定義が記載され、標準化された方法による追跡を行います。しかし、本研究では追跡期間終了近くに endpoint の追加がなされており、標準化された方法で適切に発症追跡が行われたとは考えにくい点が大きな問題です。臨床試験において追跡期間の終了近くに endpoint を追加することは一般に行われないので、都合の良い結果を得るために作想的に追加が行われたという疑いをもたれても仕方ありません。
- b. 無作為化比較試験による臨床試験を開始前には、UMIN 等のサイトへの事前登録が必要です。これは都合の良い後付け解析や、不都合な分析結果の未発表などを防ぐシステムです。副次的評価項目として糖尿病新規発症が追加された点が事前登録されているのか確認が必要です。
- c. 副次的評価項目として糖尿病新規発症について分析する場合、対象者を当初糖尿病を有しない人に限定して分析する必要があります。そのため全体で約 4700 人の対象者のうち、約 2700 人で分析になっています。この場合、ランダム化が崩れますし、サブグループ分析に該当します。ところが論文ではこの結果を主要結果の一つのように記載しています。しかも結果は論本文で短く述べられているのみであり、表による詳細な結果提示があり

ません。本論文は CASE-J 試験の主要結果を示すメイン論文ですので、全体の対象者における主要評価項目の分析結果を主要な知見として報告すべきであり、副次的評価項目に関するサブグループ分析の結果を論文の結論に書くべきではなかったと考えます。ただし、この点は *Hypertension* 誌の編集者や査読者が指摘すべきであった事項でもあり、彼らの不作為でもあります。

2. 「スライドデータ」の解析について

本依頼事項は、主に ████████ 氏が *Hypertension* 誌への letter ████████ において 2 番目の疑義としてあげている点です。特に、2 本の生存曲線は交差しているかという点と、生存曲線のグラフが複数存在するのかという点です。

本研究については *Hypertension* 誌に掲載された原著論文の結果が最終結果であり、以上の 2 点の疑義について明らかにするには、論文掲載の生存曲線のグラフにおける追跡時間と endpoint 累積発現率の数値データを見て確認するのが最善の方法です。グラフにすると線の太さなど作図方法によって見え方が大きく異なることがあるからです。

そこで私は貴学付属病院総務課を通して本研究の全対象者の生データおよび生存曲線のプロット数値データをいただいて検討しました。下の表に示すように、カンデサルタン群における主要評価項目 (primary endpoint) の累積発現率 (cumulative incidence) が、アムロジピン群のそれを下回る期間は、36 ヶ月と 2 週目以降に断的に出現しますが (太字イタリックの部分)、38 ヶ月と 2 週目以降は約 2 ヶ月間にわたって上回っています。

したがって、武田薬品工業がカンデサルタンのプロモーション活動に用いていた、36 ヶ月目以降一貫してカンデサルタン群がアムロジピン群を下回るか同レベルになっている曲線のグラフ (48 ヶ月目まで表示のもの) は、本来のデータとは一致しないものです。*Hypertension* 誌の原著論文に掲載されたグラフ (42 ヶ月目まで表示のもの) は、実データに一致したものと考えられます。

42 ヶ月目には分析対象者数は半分以下 (1 群 1000 人弱) に減少しますし、*Hypertension* 誌の原著論文が曲線を 42 ヶ月までの表示としているのは妥当です。48 ヶ月には 1 群 300 人程度になりますので、統計学的な信頼度はかなり低下しますので、曲線を表示すべきではないと考えます。

武田薬品工業のプロモーション活動に用いたグラフで「ゴールデンクロス」と称するような曲線の逆転現象は、元データおよび原著論文のグラフではほとんど確認できませんので、論文著者は研究者の倫理的責任としてこのようなプロモーションに疑義を呈するべきであったと思います。また、武田薬品工業は作為的にこのグラフを作成し、誇大広告を行った疑いを否定できません。

いずれにしても 2 つの曲線から得られるハザード比はほぼ 1 であり、統計学的には差がないものですので、2 つの曲線が交差しているかどうかの議論は統計学的に全く意味がない

ものです。

表. 両群における各追跡時間における主要評価項目累積発現率

追跡時間 (月目)	追跡時間(週目)	カンデサルタン群 (%)	アムロジピン群 (%)
34 ヶ月目以前は省略			
35 ヶ月目	137	5.209	5.018
	138	5.209	5.065
	139	5.802	5.112
	140	5.849	5.158
36 ヶ月目	141	5.896	5.252
	142	5.896	5.252
	143	5.896	5.252
	144	5.896	5.347
37 ヶ月目	145	5.896	5.347
	146	5.396	5.445
	147	5.396	5.445
	148	5.396	5.445
38 ヶ月目	149	5.450	5.445
	150	5.450	5.500
	151	5.450	5.500
	152	5.509	5.500
39 ヶ月目	153	5.509	5.561
	154	5.572	5.625
	155	5.637	5.625
	156	5.637	5.625
40 ヶ月目	157	5.706	5.625
	158	5.706	5.625
	159	5.706	5.625
	160	5.706	5.625
41 ヶ月目	161	5.706	5.701
	162	5.785	5.780
	163	5.785	5.860
	164	5.869	5.943
42 ヶ月目	165	5.954	5.943
	166	5.954	6.031

	167	6.042	6.031
	168	6.042	6.123
43 ヶ月目	169	6.141	6.123
	170	6.141	6.123
	171	6.141	6.330
	172	6.141	6.330
44 ヶ月目	173	6.141	6.330
	174	6.141	6.330
	175	6.261	6.447
	176	6.261	6.447
45 ヶ月目	177	6.261	6.447
	178	6.261	6.447
	179	6.261	6.447
	180	6.261	6.447
46 ヶ月目	181	6.261	6.447
	182	6.261	6.447
	183	6.261	6.447
	184	6.261	6.447
47 ヶ月目	185	6.261	6.447
	186	6.261	6.447
	187	6.261	6.640
	188	6.261	6.640
48 ヶ月目	189	6.261	6.640
	190	6.261	6.640
	191	6.261	6.640
	192	6.261	6.640
49 ヶ月目以降は省略			

3. まとめ

以上をまとめますと、以下のような検証・評価の結果となります。

- ① 比例ハザード性の仮定については特別な問題はない。
- ② 副次的評価項目として糖尿病新規発症を追跡終了近くに「後付け」で追加したことは、

臨床試験実施上問題があると思われる。無作為化比較試験の事前登録内容も確認すべきである。

③ 副次的評価項目としての糖尿病新規発症についての知見を *Hypertension* 誌掲載の主論文の結論部分に記載したのは不適切であったと思われる。

④ 武田薬品工業がプロモーション活動に用いた 2 つの曲線が交差するグラフは、事実と異なる不適切なものであり、誇大広告の疑いがある。論文著者はこれに疑義を呈すべきであった。

⑤ *Hypertension* 誌の原著論文のグラフは正しいものであった。

⑥ 2 つの曲線が交差しているかどうかの議論は、統計学的には全く意味がないものである。

以上