

## 「Kyoto Heart Study」臨床研究に係る調査報告

平成 25 年 7 月 11 日  
京 都 府 立 医 科 大 学

〔 担 当 部 署 : 事 務 局 研 究 支 援 課  
担 当 者 : 高 石 研 究 支 援 課 長  
電 話 : 0 7 5 - 2 5 1 - 5 2 0 7 〕

本学循環器内科で実施されていた「Kyoto Heart Study」臨床研究に関しましては、調査委員会を設置して鋭意調査いたしました。今回、外部機関に委託したデータの検証結果と関係者への内部調査の結果を公表させていただきます。

また、現時点で判明している問題点について真摯に反省し、大学として再発防止に向け努力してまいります。

### 1 これまでの経緯

2003年11月から2007年7月にかけてノバルティスファーマ株式会社の降圧剤「バルサルタン（ディオバン）」の効果に関する臨床試験が症例登録され、2008年8月から2012年9月にかけて論文7本が発表された。これは、京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学の松原弘明教授（当時）を中心とする研究グループによるものだった。

本研究では患者約3,000人中、ディオバンで治療した患者約1,500人とそれ以外の薬で治療した患者について、3年前後、患者の経過を見て解析し、血圧を下げる効果は、他の薬と比べて大きな差はなかったが、高血圧に関わる脳卒中や狭心症などのリスクが半減したと結論づけていた。

しかし、発表直後に「異なる薬を使っている患者群間で、血圧の平均と標準偏差があり得ないくらい一致している」とする懸念が英医学誌ランセットに発表され、さらに「血圧の上がり方が他の薬と変わらないのに、リスクだけ下がるという結果は不自然」などと指摘があった。これに対し、松原元教授らは「アジア人、特に日本人では血圧の低下にかかわらず効果が高い」と反論していた。

2012年12月28日、日本循環器学会の学会誌の編集委員長等から「2論文を撤回したのでお知らせする。貴学としても調査の上、適切な対応をとられることを願います。」旨の文書が届いたことから、学内調査を実施し、2013年1月31日に故意の捏造とは認められないとの結果を報告した。（1月から2月にかけて、他の3論文も撤回された。）

しかしながら、2月15日、同学会から、研究の結論に至るデータの解析に誤りがなかったか否かについて、元データに踏み込んで詳細な調査を実施するよう依頼があった。

このため、3月1日に品質管理推進本部を設置、3月19日に精度検証チームを設置し、Kyoto Heart Study（以下「KHS」という。）に関する精度検証の今後の進め方について検討を始めた。

4月に入り、KHS関係の文書や資料の収集・調査を行うとともに、データ検証の内容や方法を検討・決定した。

5月15日、公益財団法人先端医療振興財団と精度検証調査業務の委託契約を締結し、一次調査として府立医大附属病院の症例について、カルテの分析から調査を開始した。

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

## 2 調査方法

本研究に関するデータの検証を外部機関に委託して検証するとともに、文書・資料の調査及び関係者に対するヒアリング等を実施する。

### (1) 臨床研究のデータ検証

KHSにおけるデータ管理プロセス、データ精度についての調査を行うことで、KHSの品質ならびに信頼性全般について検証・評価する。

#### ①一次調査

本学附属病院に登録された症例について、次のとおり調査を実施する。

- ・ 臨床試験周辺資料の保全状態についての調査
- ・ 対象症例の特定
- ・ プロトコル作成過程に関する調査
- ・ 倫理委員会での審議過程に関する調査
- ・ 症例報告データに関する一次調査
- ・ 解析・論文作成プロセスに関する調査
- ・ データセットの照合、確認
- ・ イベント発生の偏りに関する集計及び検討
- ・ イベント評価の審議プロセスに関する調査

#### ②二次調査

一次調査の結果、必要と判断した場合は、本学附属病院以外の施設に登録された症例について、調査を実施する。

### (2) 文書・資料の調査及び関係者に対する調査の実施

KHS臨床研究に係る文書・資料等の調査・保全・整理を行う。

また、KHS臨床研究の関係者に対して、それぞれの役割分担、研究に係る収支、統計解析への関与、論文作成への関与、製薬会社との関わり等について、ヒアリング等により事実確認を行う。

## 3 これまでの調査で判明した内容

### (1) データ検証のための調査（外部機関により実施）

（詳細は別添資料のとおり）

#### ① 複合イベント発生数

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



を減少させ、非バルサルタン群ではイベントを増加させる方向の操作であった。

また、全登録症例について、「解析用データセット」と「Web 入力データセット」の間で、複合イベント発生数に相違がみられた。

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

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

## ② 血圧の推移と血圧値

「解析用データセット」と「カルテ調査結果」の間で血圧の推移はおおむね一致していた。一方、カルテ調査の結果、解析用データセットにおいて血圧値の追加・修正がみられた。

## (2) 文書・資料の調査ならびに関係者への調査（合同調査委員会により実施）

### ③ データの流れについて

医師によって登録施設で入力されたデータが、データ管理機関を経たのち、どのように流れていくのかが計画書には明確に定められていなかったため、関係者の聞き取り調査を行った。しかしながら、臨床研究事務局、各種委員会、独立解析機関とデータ管理機関との間でデータが実際どのように受け渡しされていたのかに関する流れを確定するには至らなかった。

### ④ データの操作について

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

これまでに実施した関係者への聞き取り調査等から、上記データ操作には解析担当者及び事務局責任者も関わることも推測された。

### ⑤ 利益相反について

関係者への聞き取り調査等を総合すると、統計解析は、大阪市立大学非常勤講師の肩書を持った、ノバルティスファーマ社の従業員（現在は元従業員、以下「当該元従業員」という。）が行っていたと推測される。また、当該元従業員は、各種委員会に出席し、事務局的功能を行っていたと推測される。

なお、当該元従業員への事情聴取のために、元所属であるノバルティスファーマ社に連絡等事情聴取への協力を要請したが、すでに退職しているとの理由で断られたため、当該元従業員とは連絡が取れておらず、聴取の目途は立っていない。

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

### (3) 考察とまとめ

#### ⑥ 論文の結論への影響について

バルサルタンには降圧剤としての通常の降圧効果に加えて、脳卒中や狭心症など心血管イベントの発生率を下げる効果があったとした本臨床研究論文の結論は、今回のカルテに遡った調査からは支持され得なかった。

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

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

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

#### ⑦ 患者様への影響について

今回の調査結果は、解析データ作成段階での操作を示唆するものであったが、降圧効果については問題なかった。しかしながら、患者様に対してご心配をおかけしたことについて深くお詫びを申し上げます。

患者様からのお問い合わせについては、専用相談窓口を設置して対応いたします。

## 4 これまでに判明した本学としての問題点

### (1) 臨床研究の支援・チェック機能の脆弱性

当時の京都府立医科大学では倫理審査システムが未整備であり、当該臨床研究における製薬企業従業員の深い関与を確認できなかったうえ、継続的なモニタリングを実施できておらず、チェック機能が十分働いていなかった。

現在は、医学倫理審査委員会による倫理審査システムの強化を図り、研究の工程が適切かつ公正であるかを審議している。

### (2) 統計解析の専門性の欠如

当時、当該研究室には臨床統計、生物統計解析に通じた人材がいなかったことなどから、統計解析に製薬企業従業員の力を期待した点に問題があった。

### (3) 利益相反および研究倫理に対する意識の低さ

製薬会社の従業員が医師主導型臨床研究に深く関わっていたこと及びそれを本学研究者が承知していた事実は、現在の臨床研究指針等から見ればはなはだ由々しき問題と考えられる。論文に利益相反の正確な記載を怠っていた事実は問題であった。

現在は、利益相反委員会を設置し、全教員から毎年、企業等からの経済的利益活動に関する自己申告書の提出を求めて審議を行っている。

そして、臨床研究を行う場合には倫理申請とあわせて、申請者全員にその時点での自己



申告書を提出させ、利益相反委員会で審議している。

## 5 再発防止策の骨子

### (1) 臨床研究支援センターの創設

4 (1) (2) の問題の再発防止策として、現在の臨床治験センターを改組して、臨床研究の科学性・倫理性をさらに担保する組織として臨床研究支援センターを創設する。

- ①国際準拠の臨床研究を立案・計画・審査・実施を支援する人材の充実
- ②モニタリング監査の実施
- ③臨床統計解析面での体制強化や人材育成など図るため、生物統計家の配置（データマネジメント部門の創設）
- ④利益相反の管理

### (2) 行動規範の策定と研究倫理教育の強化

4 (3) の問題の再発防止策として、研究者の行動規範を策定するとともに、研究倫理教育の充実強化を図る。

- ①行動規範の策定と周知徹底
- ②大学院生や研究者への e-learning 受講の義務化
- ③学部学生のカリキュラムにおける研究倫理教育の必修化
- ④研究倫理に関する研修会の定期的な開催と受講の義務化

### (3) 教育カリキュラムの更なる充実

- ①来年度からの学部カリキュラム再編に伴う、臨床統計学教育の充実
- ②大学院における臨床統計学教育の充実

### (4) 利益相反の公表

4 (3) の問題の再発防止策として、製薬企業に係る、本学各教室における寄付金等の受入状況や教員・研究者における講演料等の受取状況について、本学ホームページ上で公開する。

## 6 本学の関係者の処分

臨床研究において、このような問題を起こした大学の代表責任者として、府民の皆様はもとより、患者の皆様、在学生、保護者、卒業生の皆様、関係病院や大学関係者の皆様、医学教育と医療の発展にご理解とご支援をいただいております皆様に多大なご心配とご迷惑をおかけしておりますことを心からお詫び申し上げます。今回の事態を招きましたことを極めて重く受け止め、学長等の給与を返納する。

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

## &lt; K H S 年表 &gt;

時 期	経 過
平成 15 年(2003) 4 月 1 日	松原弘明氏京都府立医科大学教授就任
平成 15 年(2003) 7 月	Kyoto Heart Study 企画開始
平成 15 年(2003) 11 月 11 日	本件臨床研究の「京都府立医科大学における人間を対象とする医学研究審査委員会」承認
平成 16 年(2004) 4 月	症例登録開始
平成 19 年(2007) 7 月	目標症例数(3,042例)登録終了
平成 20 年(2008) 9 月 18 日	研究デザイン論文 Journal of Human Hypertension 掲載
平成 21 年(2009) 1 月	最終の患者データ集計
平成 21 年(2009) 4 月	欧州心臓病学会抄録提出
平成 21 年(2009) 8 月 31 日	欧州心臓病学会発表・雑誌 European Heart Journal 掲載
平成 23 年(2011) 3 月 19 日	日本循環器学会雑誌 Circulation Journal 解析論文 1 掲載
平成 23 年(2011) 12 月 4 日	International Journal of Cardiology 論文 1 掲載
平成 23 年(2011) 12 月 19 日	American Journal of Cardiology 論文掲載
平成 24 年(2012) 3 月 7 日	International Journal of Cardiology 論文 2 掲載
平成 24 年(2012) 9 月 12 日	日本循環器学会雑誌 Circulation Journal 解析論文 2 掲載
平成 25 年(2013) 2 月 28 日	松原弘明氏京都府立医科大学教授退職



## &lt;KHS関係論文&gt;

	論 文 名	編 集 社 等	備 考
デザイン論文	ORIGINAL ARTICLE Rationale and design of the KYOTO HEART study:effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events	Journal of Human hypertension(2009)23, 188-195 2009 Macmillan Publishers Limited ALL rights reserved 0950-9240/09 S32.00	
主論文	Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks:Kyoto Heart Study. <i>Eur Heart J.</i> 2009;30:2461-9	European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehp363	2013.2.1 Retraction
1	Effects of Valsartan on cardiovascular morbidity and mortality in high-risk hypertensive patients with new-onset diabetes mellitus. <i>Circ J.</i> 2012 Sep 12 [Epub ahead of print]	Circulation Journal Released online September 12, 2012, ISSN -1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-12-0387	2012.12.28 Retraction
2	Enhanced cardiovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with left ventricular hypertrophy-sub-analysis of the KYOTO HEART study. <i>Circ J.</i>	Circulation Journal Vol. 75, April 2011 Released online March 19, 2011. ISSN-1346-9843 doi: 10.1253/circj. CJ-11-0059	2012.12.28 Retraction
3	Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with overweight/obesity:Apost-hoc analysis of the KYOTO HEART Study. <i>Int J Cardiol.</i> 2012 Jul 12 [Epub ahead of print]	International Journal of Cardiology ; IJCA-15060 doi:10.1016/j.ijcard. 2012.06.103	2013.1.23 Retraction
4	Enhanced cardio-renal protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease:A sub-analysis of KYOTO HEART Study. <i>Int J Cardiol.</i> 2012 Feb 13. [Epub ahead of print]	International Journal of Cardiology ; IJCA-14437 doi:10.1016/j.ijcard. 2012.01.072	2013.1.23 Retraction
5	Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with coronary artery disease (from the Kyoto Heart Study). <i>Am J Cardiol.</i> 2012;109:1308-14.	The American Journal of Cardiology doi:10.1016/j.amjcard .2011.12.025	Retraction

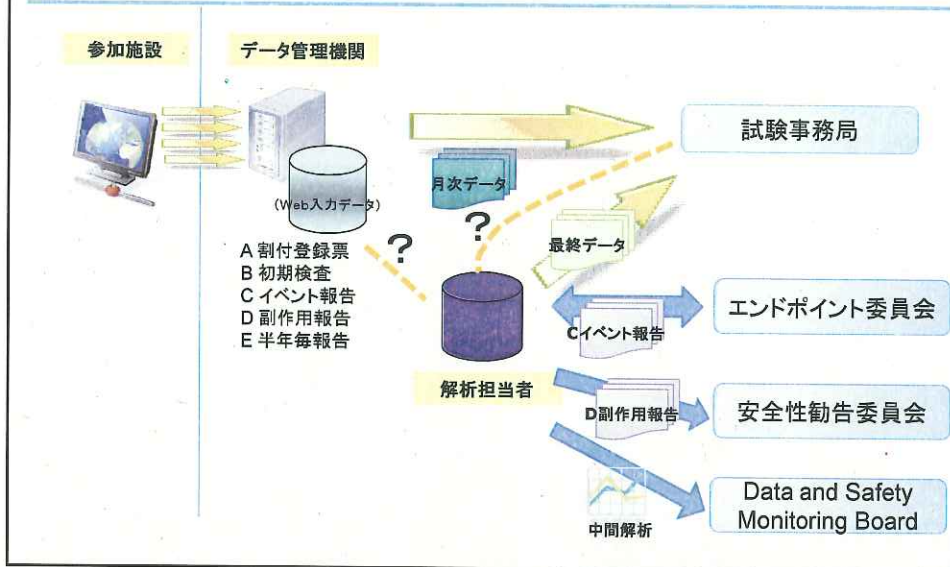
**【参考資料3】**

**KHS 計画書に記載されている各組織と役割**

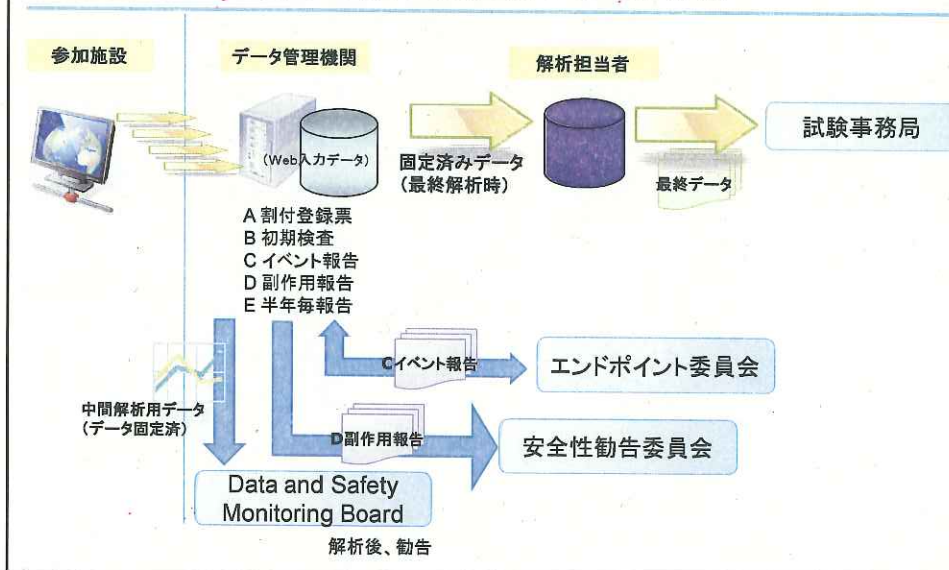
組織名	計画書に記載されている役割
運営委員会	試験総括医師の任命する運営委員会は研究の運営全般について実施／監督を実行する。
エンドポイント委員会	本研究では試験とは独立した組織としてエンドポイント委員会を設置する。エンドポイント委員会は割り付け結果をマスクされたデータのエンドポイントに関する評価を行う。
安全性勧告委員会	本研究では独立した組織として安全性勧告委員会を設置する。安全性勧告委員会は有害事象報告、中間解析結果を第三者の立場で評価し試験の続行を含めた勧告を行うことが出来る。
Data and Safety Monitoring Board	実施計画書には記載がないが、安全性勧告委員会とは別に、試験の終了判断組織として DSMB (Data and Safety Monitoring Board) が設けられていた。
サブスタディ委員会	新知見に関して運営委員会の承認により開催運営できるものとする。但し本研究趣旨と異なる課題はサブスタディの対象ではない。
論執筆委員会	運営委員会指示にて執筆が検討される。
症例データ管理責任者	独立したデータ管理者 神戸 CNS に委託したデータの管理業務を行う。セキュリティに関する宣誓を含めた「契約」を当該業者と締結しデータ管理を委託する。委託するデータには個人名やカルテ番号など個人が特定できるデータは含まれない。
統計解析機関	治療内容を遮蔽された独立組織の解析者が実施する。
試験統括医師／事務局	統括医師 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学 松原 弘明 事務局 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学 同                        高血圧・腎臓病態制御学



KHSのデータの流れ(これまでのヒアリングによって把握したもの)



<参考> 現在の臨床試験におけるモデル例



## 1. 調査目的

Kyoto Heart Study (以下 KHS と略す) におけるデータ管理プロセスとデータの精度についての調査を行って、KHS の品質ならびに信頼性全般について検証し、論文で主張している結果の妥当性について評価することを目的とした。

## 2. 調査対象

## 1) 京都府立医科大学 KHS 精度検証チームから提出された資料

KHS 事務局 (京都府立医科大学大学院医学研究科循環器病態制御学/腎臓・高血圧病態制御学) が保有していた Web 収集データ (Web を介して医師が入力したデータ)、各組織の会議等に関する資料、解析用データ (3,031 症例)。

## 2) 京都府立医科大学附属病院から閲覧に供された診療録 (カルテ)

京都府立医科大学附属病院から KHS に登録された 310 症例 (うち、カルテ調査が可能であったのは 223 例)

## 3. 調査結果の要点

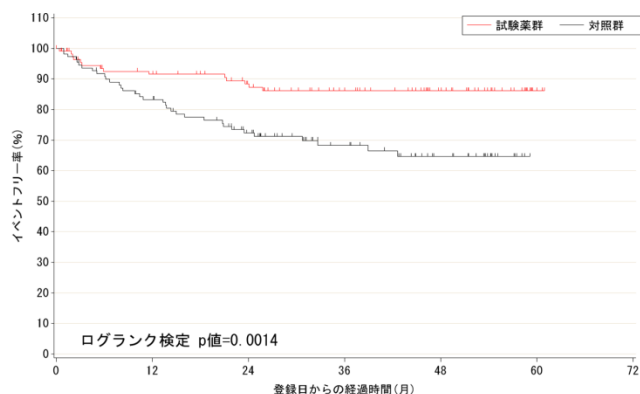
① カルテ閲覧が可能であった 223 症例のうち、KHS の主要エンドポイントである複合イベント\*の発生数は解析用データ上 48 件 (21.5%) であったが、カルテ上確認できたのは 34 件 (15.2%) であった。

\*論文に記載された複合イベントの定義と試験実施計画書に記載されたそれが異なっており、本調査では論文の定義に従って各イベントの発生を判定した。

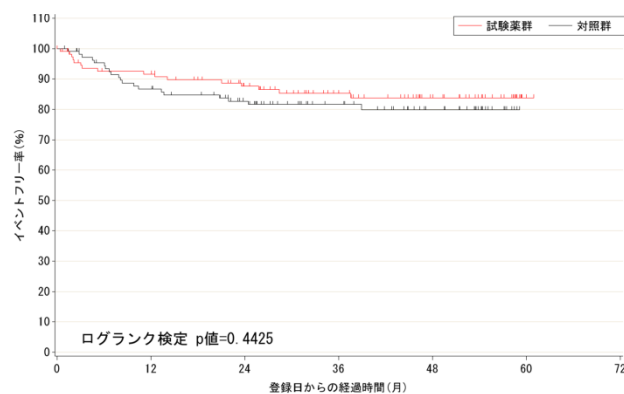
② 複合イベント発生の有無が解析用データとカルテ調査結果で一致しなかった症例は、223 症例中 34 症例 (15.2%) であった。そのうち、解析用データで「有」だったがカルテ調査で「無」だったのが 24 例 (試験薬 (バルサルタン) 群 4 例、対照 (非バルサルタン) 群 20 例) あった。逆に、解析用データで「無」だったがカルテ調査で「有」だったのが 10 例 (試験薬群 9 例、対照群 1 例) あった。

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

③ 同 223 症例について、複合イベント発生率に関する解析を行ったところ、解析用データでは、試験薬群で対照群に比して有意にイベント発生が抑制されていたが (左図)、カルテ調査結果では、イベント発生に有意な差は認められなかった (右図)。



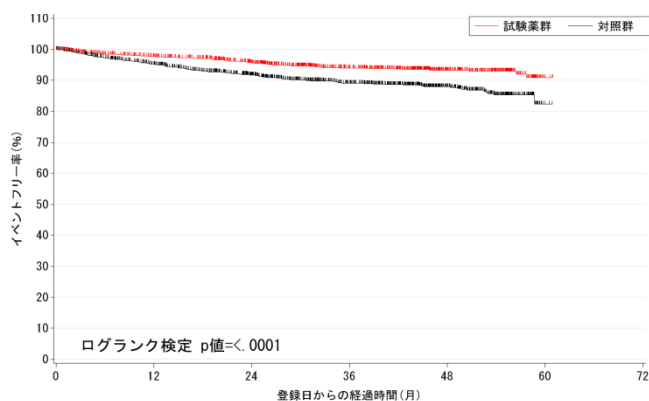
解析用データ



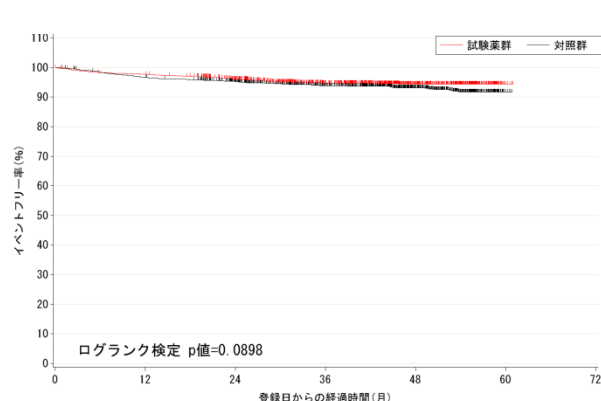
カルテ調査結果



なお、KHS 全体での複合イベント発生について、解析用データでは試験薬群で対照群に比して有意にイベント発生が抑制されていたが（左図）、Web 収集データではイベント発生率に有意な差は認められなかった（右図）。



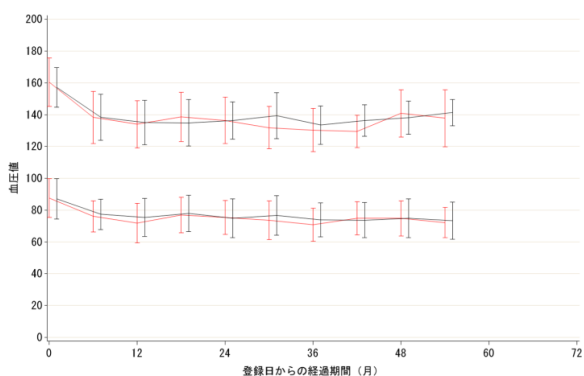
解析用データ



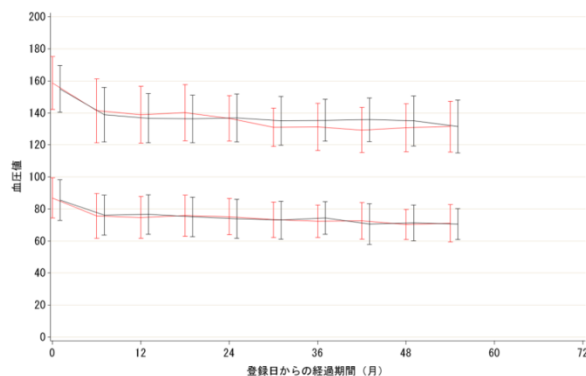
Web 収集データ

④ 解析用データとカルテ調査の血圧値の推移は概ね一致していた（下図）。参考として、KHS 全登録症例での解析用データと医師入力データとの間でも血圧値の推移は概ね一致していた。

<カルテ調査結果と解析データの血圧値の推移>

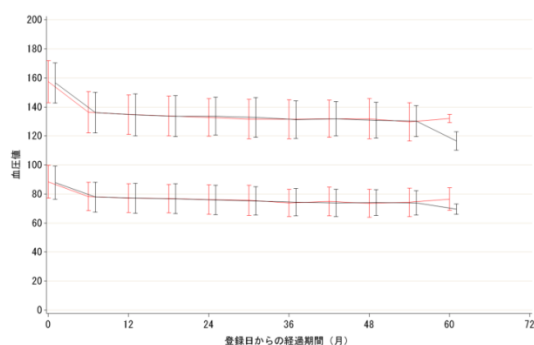


解析用データ

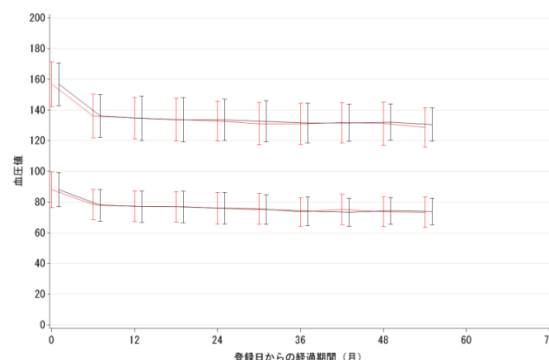


カルテ調査結果

<参考：研究全体での血圧値の推移>



解析用データ



Web 収集データ\*\*

\*\*異常値を削除後の推移図

⑤ 同 223 症例について、Web 収集データに比べ、解析用データでは 31 症例 212 件で血圧値が追加され（欠測値の補完）、11 症例 11 件で血圧値が修正されていた（5 件において  $-10$  mmHg、5 件において  $+10$  mmHg、1 件において  $+20$  mmHg）。なお、それらの修正は全てが試験薬群の症例における症例登録時の収縮期血圧の修正であった。

#### 4. 結論

京都府立医科大学附属病院から KHS に登録された 310 症例のうち、カルテを調査し得た 223 症例について、イベント判定と血圧値の正確性を評価した。その結果、解析用データとカルテ調査結果とでは心血管系疾患のイベントの発生数に大きな相違があった。また、同 223 症例について、解析用データでは試験薬群のイベント発生率が低かったが、カルテ調査結果を用いた解析では 2 群間に有意な差がなかった。なお、血圧値の推移は解析用データとカルテ調査結果とで概ね一致していたものの、解析用データと Web 収集データとで一部の血圧値に相違があった。