

公表版

調 査 報 告 書

平成 26 年 4 月 30 日

田辺総合法律事務所

平成 26 年 4 月 30 日

ノバルティス ファーマ株式会社 御中

田辺総合法律事務所

弁護士 田 辺 克 彦

弁護士 薄 井 琢 磨

弁護士 橋 本 裕 幸

弁護士 伊 藤 英 之

弁護士 大 寺 正 史

弁護士 丹 羽 翔 一

目次

第1章	調査のスコープ	2
第2章	研究Ⅰ～Ⅳの調査結果（要旨）	2
1.	研究Ⅰについて	2
2.	研究Ⅱについて	3
3.	研究Ⅲについて	3
4.	研究Ⅳについて	3
5.	結論	4
第3章	当職らが認定した事実	4
1.	研究Ⅰについて	4
(1)	研究Ⅰの概要	4
(2)	研究Ⅰのプロセス	5
(3)	NPKK 従業員の関与	6
(4)	研究Ⅰの終了	10
(5)	小括	10
2.	研究Ⅱについて	10
(1)	研究Ⅱの概要	10
(2)	研究Ⅱのプロセス	10
(3)	NPKK 従業員の関与	11
(4)	研究Ⅱの現状	18
(5)	小括	18
3.	研究Ⅲについて	18
(1)	研究Ⅲの概要	18
(2)	研究Ⅲのプロセス	19
(3)	NPKK 従業員の関与	19
(4)	小括	22
4.	研究Ⅳについて	22
(1)	研究Ⅳの概要	22
(2)	研究Ⅳのプロセス	23
(3)	NPKK 従業員の関与	23
(4)	奨学寄附金の利用	27
(5)	研究Ⅳの現状	28
(6)	小括	28
第4章	調査の方法	28
1.	電子データおよび書面の閲覧	28
2.	関係者に対する事情聴取	28
(1)	NPKK 内の事情聴取	28
(2)	当職らによる事情聴取	29

第1章 調査のスコープ

本調査は医師の研究グループである Tokyo CML Conference（以下「TCC」という。）および Tokyo STI Study Group（以下「TSSG」という。）が過去に実施した、または、現在実施している以下の医師主導臨床研究（以下「IIT」という。）における、ノバルティスファーマ株式会社（以下「NPKK」という。）の従業員の関与に関する事実関係の解明を目的として実施されたものである。

- ① 初発時慢性期慢性骨髄性白血病に対するイマチニブの至適血中濃度を指標とした早期投与量調整の効果を検討する第Ⅱ相臨床試験（実施主体：TCC、以下「研究Ⅰ」という。）
- ② イマチニブ長期服用患者における腎機能への影響実態調査（多施設共同研究）（実施主体：TCC、以下「研究Ⅱ」という。）
- ③ イマチニブ治療により分子遺伝学的完全寛解がえられた慢性骨髄性白血病に関する多施設共同後方視的研究（実施主体：TSSG、以下「研究Ⅲ」という。）
- ④ 初発慢性期の慢性骨髄性白血病に対するニロチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率を検討する多施設前方視的共同試験（実施主体：TSSG、以下「研究Ⅳ」という。）

第2章 研究Ⅰ～Ⅳの調査結果(要旨)

1. 研究Ⅰについて

研究ⅠはTCCが主体となり2010年4月から開始した、NPKKが製造販売するG剤の投与患者を対象とするIITである。研究事務局を務める病院①の医師A主導のもと、病院①を含む10施設が参加して実施されたが、予定登録症例数の100例に対して実際の登録症例数が6例に止まり、データ解析段階に入らぬまま2011年9月に中止に至った。

研究ⅠにおけるNPKK従業員の主な関与は、臨床研究実施計画書（以下「プロトコール」という。）案の作成や症例登録票等の各種書式の作成、症例登録や倫理審査委員会（以下「IRB」という。）通過を促進する各種文書案の作成と送信等である。これらの行為は研究データに直接触れるものではなく、関与によって研究結果が不当に歪められたとは認められない。

2. 研究Ⅱについて

研究Ⅱは TCC が主体となり 2011 年 10 月から開始した G 剤の投与患者を対象とする後方視的 IIT である。研究事務局を務める病院①の医師 B・医師 C 主導のもと、病院①を含む 45 施設が参加して実施され、TCC 講演会でも中間発表が行われたが、類似研究の結果が先に学会で発表されたことなどにより中断し、論文化には至っていない。

研究Ⅱにおける NPKK 従業員の主な関与は、調査票（書式）の作成および改訂、参加した医療機関（以下、臨床研究に参加した医療機関を「参加施設」という。）への連絡文書案の作成および送信、データ集計表の作成、中間発表のスライド原案の作成等である。データの集計表の作成とスライド原案の作成は研究データに触れるものであるが、これらの作業過程におけるデータ改ざんは、元資料であるアンケートと対照すれば容易に露見することから、実行される可能性が低く、実際にもデータが改ざんされたと疑うべき事情は認められない。また、研究Ⅱは中間発表のみで中断しているため、最終結果が不当に歪められたということもない。

3. 研究Ⅲについて

研究Ⅲは TSSG が主体となり 2012 年 6 月頃から開始した G 剤の投与患者を対象とする後方視的 IIT である。研究代表者と研究事務局を務める病院②の医師 D 主導のもと、病院①を含む 10 施設が参加して実施された。2013 年 9 月には目標症例数に達したため症例登録が締め切られたが、「TKI 服用中の慢性期慢性骨髄性白血病患者を対象とした、Low-Grade Side Effects アンケート調査結果に基づいた、ニロチニブ切替え前後の Low-Grade Side Effects の変化を検討する多施設共同第Ⅳ相臨床研究」（以下「SIGN 研究」という。）における NPKK 従業員の関与等が問題となった影響から、論文発表には至っていない模様である。

研究Ⅲにおける NPKK 従業員の主な関与は、参加施設の依頼によるアンケートの研究事務局への運搬、研究事務局の依頼によるアンケートの進捗状況確認のための連絡文書の作成等である。アンケートの運搬過程で研究データが改ざんされたと疑うべき事情はなく、関与によって研究結果が不当に歪められたとは認められない。

4. 研究Ⅳについて

研究Ⅳは TSSG が主体となり 2011 年 11 月から開始した、NPKK が製造販売する T 剤の投与患者を対象とする前方視的 IIT である。症例登録センターを務める病院②の医師 E 主導の

もと、病院①を含む 11 施設が参加して実施された。研究Ⅳは現在も症例登録期間が継続中であるが、SIGN 研究における NPKK 従業員の関与等が問題となった影響等から、以後、NPKK 従業員は一切関与しておらず進捗状況も把握していない。

研究Ⅳにおける NPKK 従業員の主な関与は、プロトコル案の作成や症例登録票等の各種書式の作成、投与患者の各種情報の集計整理、症例登録を促進する各種連絡文書案の作成と送信等である。このうち、患者情報の集計整理は研究データに触れるものではあるが、当該データは TSSG とは独立した研究主体の臨床研究におけるデータと共通のものであり、両者を対照することにより改ざんの有無を容易に確認し得ることから、改ざんの可能性は低く、実際これを疑うべき事情は認められない。その他、NPKK 従業員の関与によって研究結果が不当に歪められたとは認められない。

5. 結論

以上のとおり、研究ⅠないしⅣの調査の結果、NPKK 従業員の関与によって研究結果が不当に歪められたとは認められない。

第3章 当職らが認定した事実

1. 研究Ⅰについて

(1) 研究Ⅰの概要

研究Ⅰは、G 剤の投与初期段階にある慢性期の慢性骨髄性白血病（以下「CML」という。）患者を対象に、G 剤の血中トラフ濃度¹を測定し、至適血中濃度未満の患者に対し、G 剤の投与量を増やして血中トラフ濃度が確実に上昇するかどうか等を調べる臨床研究である。

研究Ⅰは、TCC が主体となった最初の臨床研究であり、そのプロトコルに従い、TCC により多施設共同の IIT の形式で実施された。研究代表者は病院①の医師 F であり、研究事務局は病院①の医師 A が担当した。総研究期間は 2010 年 4 月 1 日から 2013 年 9 月 30 日まで（うち症例登録期間は 2010 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日まで）であったが、後記(4)に述べる経緯により、2011 年 9 月 28 日の第 4 回 TCC において中止された。

研究Ⅰの参加施設は、病院①、病院③、病院④を含む 10 施設であった。また、研究Ⅰプ

¹ 薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度をいう。

ロトコールでは、予定登録症例数は 100 例と設定されていたが、最終的に症例登録されたのは、病院①、病院③および病院④の各 2 例の合計 6 例であった。

なお、研究 I は、その検査のうち G 剤血中濃度測定等を、TSSG とは独立した研究主体による CML の観察研究(以下「観察研究」という。)で行われる同じ検査の結果を流用する形で行われたため、研究 I の対象患者は観察研究も実施することが前提とされていた。

(2) 研究 I のプロセス

研究 I のプロセスは、概要、以下のとおりである。

- ① 参加施設の医師は、初発未治療の CML 患者が来院した場合、観察研究に症例を登録するとともに、研究 I の研究事務局に症例連絡票を FAX で送信する。症例連絡票には、患者のイニシャル (任意)、性別、生年月日、観察研究に関する同意取得日、CML の診断確定日等が記載される。これを受けて、研究事務局から当該参加施設に対し、受領確認の FAX が送信される。
- ② G 剤の投与開始後 2 か月以上経過すると、研究 I への登録が可能になる。研究 I への登録が可能になる 2 週間前に、研究事務局から当該参加施設に対し、症例登録を依頼する FAX が送信される。
- ③ 参加施設の医師は、研究 I の適格基準を満たす CML 患者に対し、外来日に、研究 I の内容を説明の上、同意が得られた患者に患者日誌を配布する。患者日誌は、患者自身が、下記⑤で述べる採血前の一定期間について G 剤の服用の有無、服用量および服用時刻を記載するものである。
- ④ 参加施設の医師は、研究 I に参加する患者について、症例登録票を研究事務局に FAX で送信する。症例登録票には、患者のイニシャル (任意)、性別、生年月日、研究 I の適格基準の適合性に関するチェックリスト等が記載される。研究事務局において、当該患者につき研究 I の適格基準を満たすかを確認の上、参加施設に対し、症例登録の可否の通知票が FAX で送信される。
- ⑤ 参加施設の医師は、患者が記入した患者日誌を回収した上、観察研究専用の採血スピッツを用いて採血を行う。採血後は、血液が入った採血スピッツと検査依頼用紙を甲社に提出して、G 剤血中濃度測定を依頼する。
- ⑥ 血中濃度測定の結果、G 剤の血中トラフ濃度が至適血中濃度 (1002ng/mL に設定) 以上の患者に対しては体重測定、血液検査等のベースライン検査を経た後、従来の投与量 (400mg/日) のまま G 剤の投与を継続する。
- ⑦ 一方、至適血中濃度未満の患者に対しては、採血日から原則として 1 か月以内に、ベースライン検査を経た後、G 剤の投与量を 600mg/日に増量する。
- ⑧ 上記⑥または⑦以降、時期により、または G 剤の血中トラフ濃度が至適血中濃度以上か否かにより、検査内容は異なるものの、概ね 3 か月に 1 回の頻度で体重測定、

血液検査等の検査が行われる。参加施設の医師は、これらの検査の結果を症例報告書に記入して研究事務局に送り、報告する。

(3) NPKK 従業員の関与

研究 I における NPKK 従業員の関与について、当職らが認定した事実は以下のとおりである。

ア 関与状況の概要

研究 I は、医師 A が発案したものであるが、NPKK のオンコロジー・メディカル・グループ（以下「メディカル部門」という。）所属の学術担当①らが、骨子の検討、プロトコル作成、各種資材の作成という初期の段階から関与した。また、NPKK の医薬情報担当者（以下「MR」という。）の中には、担当医療機関に研究 I への参加を呼び掛ける際、IRB 申請書類の作成代行を提案した者もいた。さらに、各医療機関における研究 I への参加状況および研究 I の進捗状況は NPKK 内で共有され、一定の症例情報も取得されていた。

NPKK 従業員による具体的な関与の態様は、下記イ以下のとおりである。

なお、研究 I について、医療機関の参加および症例登録が伸び悩んだのは次の理由による。すなわち、医師 A や NPKK のメディカル部門は、新たなエビデンスを創る点で研究 I に学術的意義を認めていた。一方、MR や営業部門は、第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬（以下「TKI」という。）である T 剤が、早晚、初発の慢性期 CML 患者にも投与可能になり、G 剤で十分な効果が得られない患者に対しては、G 剤を増量するのではなく、第二世代の TKI を投与する方向に向かうと予想されたため、研究 I に必ずしも積極的な意義を認めていなかった。また、医療機関の側からは、研究 I がまず観察研究に登録した上で症例登録する仕組みだったことから、IRB の承認等の作業が二重に必要になり、負担が重いと受け止められていた。

イ 研究の立案

未治療の慢性期 CML 患者を対象とした欧米の第Ⅲ相無作為化比較試験等の国内外の研究において、投与初期の G 剤の血中トラフ濃度と長期的な効果との相関が確認されていたところ、投与する G 剤を増量することで血中トラフ濃度が確実に上昇するかどうかについてはエビデンスがなかった。医師 A は、2009 年頃、この点に着目し、研究 I のコンセプトを発案した。

学術担当①らは、専門的知見を持った NPKK 従業員と協議をしたいという医師 A の要請を受けて、医師 A のもとを訪れ、研究 I の骨子の検討に協力した。

その後の協議の結果、医師 A は、2009 年 9 月 11 日に開催された第 2 回 TCC において、研究 I の骨子を提案した。

なお、プロトコール委員の選定について、第 2 回 TCC において委員の就任希望が確認されたものの挙手がなかったため、後日メールで個別に就任が打診されたが、その過程で NPKK 従業員が関与した可能性がある。

ウ プロトコールの作成

2009 年 12 月 15 日、第 1 回プロトコール検討会が開催され、医師 A からプロトコール委員の医師に対し、研究 I の提案がなされた。また、2010 年 1 月 28 日に開催された第 2 回プロトコール検討会において、研究 I プロトコールの詳細が概ね確定された。これら 2 回のプロトコールの検討会は、NPKK 東京事業所の会議室で行われ、医師 A、プロトコール委員の医師のほか、学術担当⑩、病院①の担当 MR であった MR②が出席した。

学術担当⑩は、上記イの医師 A との協議およびプロトコール検討会の協議を踏まえ、研究 I プロトコールの原案を作成した。その後の医師 A による加筆修正を経て、2010 年 2 月 10 日、研究 I プロトコールの原案が確定した。

2010 年 4 月 12 日、最終のプロトコール検討会が開催され、研究 I プロトコール第 1.0 版が作成された。この検討会は東京ドームホテルの会議室を借りて行われ、終了後、同じ会場で NPKK 主催の Tokyo Hematology Meeting が開催された。

エ 各種資料の作成

学術担当⑩は、2010 年 1 月頃から同年 5 月頃にかけて、研究 I の症例連絡票（上記(2)①で用いられるもの）、「説明文書・同意書」（上記(2)③で用いられるもの）、患者日誌（上記(2)③で用いられるもの）、症例登録票（上記(2)④で用いられるもの）、症例報告書（上記(2)⑧で用いられるもの）等の原案を作成し、医師 A の確認を経て、完成させた。完成後、これらの資料一式のデータを保存した CD-ROM が NPKK で作成され、参加施設に配布された。

オ 参加施設の募集等

上記ウで述べた最終のプロトコール検討会に先立って、2010 年 3 月 10 日、「Tokyo CML Conference 医師主導共同研究のご案内」と題する医師 A 名義の案内状が候補医療機関に発送された。この案内状は学術担当⑩が作成したものであるが、ファイルのプロパティ上、MR②が作成に関与した形跡も認められる。この案内状には、最終のプロトコール検討会への出欠だけでなく、研究 I への参加意向の有無等を記入する「検討会・研究参加確認書」が添付されており、最終のプロトコール検討会は、研究 I のプロトコール発表会と参加施

設の募集の意味合いを有していたと認められる。

最終のプロトコール検討会で用いられた「Tokyo CML Conference 設立について」と題する医師 F 名義のスライドは、研究 I のプロトコールの内容を解説したものである。このスライドは、学術担当⑩が作成したものであるが、ファイルのプロパティ上、MR⑩が作成に関与した形跡も認められる。

カ 担当医療機関の IRB 申請書類の作成提案等

相当数の MR は、各担当医療機関に IRB の申請書類の作成の手伝いを提案した。ただし、実際に手伝った MR がいたかどうかは不明である。

MR⑩は、各 MR の担当医療機関について、IRB の開催日を知っているか、IRB 申請書の MR による代筆の可否、医師に対する IRB の申請書類の手伝いを提案したかどうか等の情報をエクセルファイル（以下「試験参加リスト」という。）にまとめ、上司のブロックマネージャー（以下「BLM」という。）に報告し、他の MR とも共有していた。

キ 実施手順の説明

学術担当⑩は、MR または営業部門の BLM の要請を受け、NPKK の会議において、研究 I プロトコールの内容（初発未治療の CML 患者来院時の試験登録の流れ）を説明した。また、学術担当⑩の説明を受け、担当医療機関の医師に研究 I の実施手順を説明した MR がいた可能性がある。

ク 担当医療機関における進捗状況の管理等

上記カで述べたように、各医療機関における IRB の進捗状況等については、MR⑩が試験参加リストに情報をまとめ、これを NPKK 内で共有していた。各医療機関における観察研究への参加状況についても、試験参加リストに追加されていた。

症例登録情報については、学術担当⑩が、症例連絡票（上記(2)①で用いられるもの）に係る症例をまとめた「候補症例登録シート」と題するエクセルファイルを研究事務局から入手すると、その都度、MR や BLM 等に対して電子メールで報告するなどして NPKK 内で共有していた。

また、病院④の担当 MR のフォルダに、病院③が症例登録した特定の患者について、来院予定日と各来院予定日に行われる検査項目を記載した「Tokyo CML Conference イマチニブ臨床試験来院予定表」と題するエクセルファイルが保存されている。このファイルのプロパティ上、前回保存者として学術担当⑩が記録されていることから、参加施設の担当 MR または学術担当⑩が、研究 I の登録患者の来院予定日と検査項目を管理していた可能性があ

る。

ケ 第3回 TCC における研究 I の進捗状況の報告

2010年9月3日、第3回 TCC において、医師 A から研究 I の進捗状況が報告された。その際使用された「試験進捗状況」と題するスライドの作成に NPKK 従業員が関与した可能性がある。

コ 甲社への検査依頼の代行

病院④の担当 MR のフォルダには、観察研究で用いられる甲社への検査依頼用紙（上記②⑤および⑧で用いられるもの）のワードファイルが保存されていた。したがって、NPKK の MR が担当医療機関の甲社に対する検査依頼を代行していた可能性がある。なお、血液検体の提出の代行まで認めるに足る証拠は見当たらない。

サ 症例登録票等の運搬

MR②が作成した2011年の医師 A との面会記録には、8月1日の記録に「TCC 病院④登録票について相談。」として、病院④の担当 MR が医師から預かった症例登録票の扱いについて、MR②が医師 A と相談したという意味とも受け取れる記載がある。

しかしながら、当時病院④の担当 MR であった MR⑤からは、症例登録票を運搬したことを確認することができず、その他運搬がなされたことを裏付ける証拠は見当たらない。したがって、NPKK 従業員が症例登録票等を運搬したか否かについては、その可能性が否定できないということとどまる。

なお、症例登録票等のコピーの保管を認めるに足る証拠は見当たらなかった。

シ 医師 A の研究 I の進捗状況報告の文案作成

研究 I の症例登録が一向に進まない状況を受け、2011年2月、研究事務局から参加施設宛てに、参加施設内での周知徹底および症例登録への協力を呼び掛ける医師 A 名義の「症例登録ご協力のお願い」および「症例登録のお願い」が送付された²。また、IRB の承認が得られていない医療機関に対しては、IRB の申請手続きを呼び掛ける医師 A 名義の「倫理審査

² なお、研究事務局から各医療機関への各種連絡は、TCC 事務局の Gmail のアカウントを使って医師 A 名義で電子メールにより発信されたこともあったが、このアカウントは、学術担当⑨が開設したものである。学術担当⑨または MR②は、電子メールの文案を作成し、医師 A の確認を経た上、医師 A 名義で電子メールを発信することもあった。

委員会申請手続きのお願い」が送付された。

これらの文書の文案は、学術担当①または MR②が作成し、医師 F および医師 A の確認を経て送付した。

(4) 研究 I の終了

医師 A は、研究 I の参加施設数および症例登録数が伸び悩んでいたため、2011 年 7 月、研究事務局から 22 施設の医療機関宛てに、今後、初発の慢性期 CML 患者に G 剤を投与するか、第二世代の TKI を投与するかを問うアンケートメールを送付した。これに回答した 10 施設のうち、7 施設が第二世代の TKI を投与すると回答した結果を受け、医師 A は、研究 I の完遂は困難であると考え、同年 9 月 28 日に開催された第 4 回 TCC において、研究 I の中止を提案し、これが承認された。

(5) 小括

以上のとおり、研究 I の各段階において NPKK 従業員の関与が認められた。しかしながら、他方において、これらの関与により研究 I の結果に不当な影響が生じたと認めるべき事情はない。

2. 研究 II について

(1) 研究 II の概要

研究 II は、2001 年 1 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日までの間³に G 剤を投与した CML の患者を対象とした症例の解析により、G 剤の長期投与が腎機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした、多施設共同研究である。

研究 II には、病院①をはじめ、45 施設が参加している⁴。

(2) 研究 II のプロセス

研究 II のプロセスは、概要、以下のとおりである。

³ 初回アンケートは 2011 年 10 月に実施されているが、後述するアンケート内容の改訂に伴う再アンケートの実施等により、対象期間が延長されたものと推測される。

⁴ もっとも、後述する腎機能 DB を見る限り、12 施設からしかアンケートを回収できていないようである。

- ① 参加施設から、以下のデータを調査票により収集する。調査票は参加各施設に対し郵送あるいはメールで送付する。
 - ・ 各施設における CML の総数
 - ・ G 剤治療を開始した CML 患者数
 - ・ G 剤投与後に腎機能が悪化した CML 患者数
 - ・ 腎機能悪化例について：患者背景、治療経過（ベースラインクレアチニン濃度、G 剤投与中クレアチニン濃度、第 2 世代 TKI への変更時期および変更後のクレアチニン濃度、薬剤併用状況、尿蛋白の有無）、転帰
- ② データを記載した調査票は、参加施設から病院①血液・腫瘍内科の研究責任者あてに郵送ないし FAX される⁵。
- ③ 病院①血液・腫瘍内科の研究従事者がデータ解析を行う。

なお、研究Ⅱでは、治療経過に関する既存の臨床データと予後に関するデータを使用し、新たな検体収集や測定は行わない（後方視的研究）。

(3) NPKK 従業員の関与

研究Ⅱにおける NPKK 従業員の関与について、当職らが認定した事実は以下のとおりである。

ア 研究Ⅱの発案

研究Ⅱを発案したのは、基本的には病院①の医師 B であると認められる。

医師 B は、研究Ⅱが開始される前の 2011 年 10 月に行われた第 73 回日血学会学術集会において、“Use of second generation tyrosine kinase inhibitors for imatinib-induced renal dysfunction”と題し、G 剤から T 剤あるいは乙社が製造販売する S 剤に切り替えた 3 症例を紹介し、腎機能が改善するケースがあったことを発表している。つまり、医師 B は、従前より、G 剤の長期投与が腎機能に及ぼす影響について興味を有していたことが窺われるのであり、そのような興味が研究Ⅱの発案に結び付いたと考えられる。

他方、MR④は、医師 B の求めに応じて情報提供をするほか、研究Ⅱを TCC の研究として実施するよう進言しているが、それ以上に、NPKK 従業員が発案の過程に関与した事実は認められない。

⁵ 研究Ⅱプロトコール上は、調査票は参加施設から病院①血液・腫瘍内科の研究責任者宛てに郵送されることになっているが、実際には、FAX されることが多かったようである。

イ プロトコールの作成

研究Ⅱプロトコールは、基本的には医師 B が作成したものと認められる。MR@が何らかの形で作成に関与している可能性は皆無ではないが、NPKK 従業員が作成に重要な役割を果たしたとまでは認められない⁶。

ウ 調査票(アンケート)の作成

(ア) 調査票の作成および改訂の経緯

研究Ⅱの調査票は、次のとおり 3 次にわたって改訂が行われており、4 つのバージョンが存在する。

第 1 次改訂では、参加施設の医師からの指摘を受け、腎機能の定義を追記する等の改訂が行われた。

第 2 次改訂は、「従前の調査票ではデータ集計上不都合がある」という指摘に応えるための改訂で、病院①の IRB の承認を得るために研究Ⅱが中断していた期間中に行われた（この中断の経緯については後述する。）。第 2 次改訂前後の調査票を比較すると、見た目の印象が大きく異なるが、実質面においても、腎機能の指標となる Cr 値（クレアチニン濃度）や、TKI の投与量の経時的な推移を記載する欄が設けられるなど、かなり大きな改訂が行われている（研究Ⅱの関係者は、第 2 次改訂以前の調査票を「旧アンケート」、第 2 次改訂以降の調査票を「新アンケート」と呼んでいたようであるので、以下では、この用語を使うことがある。）。このため、旧アンケートで既に回答済みの参加施設に対しては、改めて新アンケートで回答するよう要請する必要が生じた。

第 3 次改訂は、医師 B が病院①を退職し、研究事務局の担当医師が医師 C に代わったことに伴うもので、調査票に記載されている事務局の担当医師名を変更するといった形式的な改訂が行われたのみである。

(イ) NPKK 従業員の関与

いずれのバージョンの調査票も、原案は MR@が作成している。

⁶ この認定は、基本的には、「研究Ⅱプロトコールは医師 B が作成し、NPKK 従業員は関与していない」という MR@のインタビュー結果に基づくものである。確かに、MR@が原案の作成に関与した文書の多くは、プロパティ上、作成者が MR@になっていたり、会社が NPKK になっていたりするのに対して、研究Ⅱプロトコールは、作成者が「USER4」、会社が「Microsoft」となっている。ここから、医師 B が作成しているという MR@の説明は、基本的には信用できると考えているが、他方で、前回保存者は MR@となっているため、MR@が何らかの形で修正作業に関与しているという可能性は否定できない。このため、本文のような認定となったものである。

また、データ集計上の不都合を解消するための第2次改訂においては、学術担当⑧がMR④にアドバイスするなどの形で関与していることが認められる。

エ 担当施設に対する研究Ⅱへの参加要請

東京第一ブロック・東京第二ブロックのMRらが出席するブロック合同会議のTCCのパートにおいて、研究Ⅱの進捗状況が定期的に報告されるとともに、各MRに対し、担当する施設に研究Ⅱへの参加要請を行うよう呼びかけが行われていたことが認められる。

オ IRBの承認手続

(ア) 病院①

研究Ⅱは、研究事務局を務める病院①においてもIRBを通さずにスタートしたが、病院①だけはIRBを通しておいて欲しいという参加施設からの要望を受け、病院①のIRBの承認を得ることとなった。これにより、研究Ⅱは、2011年12月初めから中断したが⁷、医師Bの対応が遅かったため、IRB通過は大幅に遅れ、2012年11月29日開催の第5回TCC世話人会でようやく再開が決定されるに至った。

この病院①のIRBの手続について、MR④を始めとするNPKK従業員の関与は認められない。

(イ) その他の参加施設

病院①以外の参加施設については、研究Ⅱ程度の軽微な臨床研究でIRBの承認を必要とすると協力が得られにくくなる可能性があること、また、既にIRBの承認を得ずに試験を始めている施設もあることから、IRBの承認を得るかどうかは各参加施設の判断に委ねることとし、担当MRから承認を得るよう求めることはしない、ということとなった。

上記の事情に加え、そもそも研究ⅡについてIRBに諮っている参加施設自体が少ない⁸と考えられることから、NPKK従業員が病院①以外の参加施設でIRBに関与した可能性は低いと考えられる。

⁷ 病院①でIRBを通すために調査の締切を延期する旨の連絡が、2011年12月1日にTCC事務局から参加施設に宛ててなされている。

⁸ MR④が作成した参加施設への連絡文書の原案に「倫理委員会申請に必要な資料等がございました際には、ご連絡頂ければ幸いに存じます。」という記載があるが、これは念のために入れておいたという程度であると考えられる。ただし、病院⑤宛の連絡文書の原案には、IRBの承認状況を問う記載が含まれているため、同病院はIRBに諮っていた可能性が高い。

カ 研究事務局業務の支援

研究Ⅱの研究事務局は病院①が務めているが、MR②は、以下のような事務局業務の支援を行っていることが認められる。

(ア) 参加施設への連絡

研究事務局である病院①から参加施設（参加候補施設を含む。）に対する次の連絡の原案は、いずれも MR②が作成している。

- ・開始時における研究Ⅱへの参加依頼連絡
- ・病院①の IRB の承認を得るために、調査の締切を延期する（すなわち、研究Ⅱを中断する）旨の連絡
- ・再開時における研究Ⅱへの参加依頼連絡
- ・締切のリマイン드의連絡
- ・旧アンケートで回答済みの施設に対する、新アンケートでの再回答を依頼する連絡

医師 B は、MR②が作成した原案を確認した上で、発信作業も MR②に任せており、MR②は、メールアドレスを把握している参加施設に対しては、TCC のアカウントからメールを送信し、それ以外の施設に対しては郵送していた。これに対し、医師 C は、発信作業も MR②に任せることがあったが回数は少なく、自らのアカウントからメールを送信するほか（その場合、MR②作成の原案に相当な修正が入ることもあった。）、連絡事項について参加施設に直接架電し、あるいは担当医師と面会した機会に口頭で伝えるということも多かった。このように、時期によって関与の度合いに濃淡はあるものの、参加施設への連絡作業に MR②が関与していたと認められる。

また、参加施設への連絡状況について、MR②が一覧表を作成し、管理していたことも認められる。

(イ) 調査票受領の確認メールの送信

MR②は、医師 B に対し、参加施設から調査票が FAX されてきたらメールないし電話で自分に連絡して欲しいと文書で依頼している。これは、研究事務局が調査票を受領した旨の確認メールを、MR②が医師 B に代わり参加施設に送るためであった。しかし、実際には、調査票が届いた旨のメールや電話が医師 B からなされることはなく、MR②が医師 B と面会した際に調査票が届いていないかを確認することで、はじめて調査票の受領を把握できるという状況であった。中には調査票が届いてからかなりの時間が経過しているものもあったが、MR②は、医師 B の意向に従い、そのような調査票についても、参加施設に対して受領の確認メールを送信していた。

他方、医師 C は、自ら確認メールを送信することもあった。

キ 調査票の運搬

参加施設から病院①への調査票の送付は、病院④以外は、参加施設から病院①に宛てて、直接 FAX で行われたものと認められる。

病院④については、担当 MR の MR◎が調査票を医師から預かり、それを MR@が病院①に持ち込んだ可能性がある。もっとも、MR@自身、調査票を運搬したという記憶を有しているわけではなく、医師 C から「病院④の調査票のみ FAX 番号の印字がなかった」との説明を受けたことから、自身が運搬したのだろうと考えているに過ぎない。しかし、調査票が郵送された場合（それが研究Ⅱプロトコールに記載されている本来の提出方法である。）にも FAX 番号の印字はされない。よって、FAX 番号の印字がないことのみをもって、MR@や MR◎が運搬に関与したと断定し得るものではない。

ク データの集計および解析

(ア) 腎機能 DB の概要

MR@の使用していたネットワークドライブや USB メモリには、「TCC 腎機能データベース 20130717」というファイル名のエクセル表（以下「腎機能 DB」という。）が保存されている。腎機能 DB には、参加施設ごとに「CML 総数」「imatinib 治療例」「腎機能悪化例数」「発現率」などが入力してある「発現率」というシートと、症例ごとに「imatinib 投与量」や「Cr」（クレアチニン濃度）の経時的な推移などが入力してある「腎機能障害詳細」というシートが含まれている。また、「腎機能障害詳細」というシートには、全症例の「Cr」の平均値について、その経時的な推移を折線で示したグラフが存在する。つまり、腎機能 DB は、研究Ⅱのデータを集計し、（簡単にではあるが）解析したものと言える。

(イ) 腎機能 DB 作成の経緯

この腎機能 DB が作成されるに至った経緯は以下のとおりである。

すなわち、2013 年 5 月頃に医師 B が病院①を退職し、研究Ⅱの研究事務局担当医師が医師 C に交代した際、医師 B は、医師 C に対し、資料を段ボール箱に入れて引き渡すのみで、十分な引き継ぎをしなかった。このため、医師 C は、第 6 回 TCC 世話人会（2013 年 7 月 11 日開催。医師 C は、研究Ⅱの進捗状況について報告する必要がある。）が近付いても、研究Ⅱの状況を把握できておらず、旧アンケートと新アンケートの区別すらついていない状況であった。そこで、MR@が資料の整理を医師 C に申し出て資料を預かり、その資料に基

づいて同年 7 月頃に腎機能 DB が作成された。なお、医師 C から預かった資料については、MR④は、腎機能 DB の作成後、コピー等を取ることもなく、そのまま医師 C に返却した。また、MR④は、旧アンケートでの回答しか得られていないことが確認された参加施設に対し、新アンケートでの再回答を依頼するためのメールの文案を作成し、医師 C に提供した。

(ウ) MR④や学術担当⑤の関与

腎機能 DB は、学術担当⑤が構築し、データの入力は学術担当⑤と MR④が行っている。また、腎機能 DB は 2013 年 10 月 31 日に更新されているが、更新したのは MR④である。

以上より、MR④と学術担当⑤については、腎機能 DB の作成および更新という限度において、研究Ⅱのデータの集計および解析への関与が認められる。

もっとも、上記(イ)のとおり、腎機能 DB は、病院①に保管されていた調査票を集計および解析したものに過ぎない。そして、調査票そのものは、腎機能 DB の作成後、医師 C に返却されているため、腎機能 DB と調査票を照合することは極めて容易である。よって、腎機能 DB の作成過程におけるデータの改ざんは、露見する危険性が極めて高い行為といえ、MR④や学術担当⑤があえてかかる行為に及ぶ可能性は低い。あるいは、腎機能 DB と調査票との照合を警戒して、病院①に保管されている調査票そのものを改ざんするという可能性も考えられないではない。しかし、上記キのとおり、大半の参加施設は、調査票を病院①に直接 FAX しているため、調査票の原本は参加施設に残されている。よって、調査票の改ざんも、参加施設に残された調査票の原本との照合によって露見する危険性があるため、MR④や学術担当⑤がかかる行為に及んだ可能性は低いと考えられる。実際、両名がデータの集計および解析の過程においてデータの改ざん等の不正行為に及んだことを疑わせる事情は特段見当たらない。

ケ 発表用スライドの作成

研究Ⅱに関連すると思われる発表用スライドが 3 種類存在しており、これらの作成には、以下のとおり、NPKK 従業員の関与が認められる。

(ア) 第 4 回 TCC 講演会用のスライド

1 枚目に「長期 TKI 治療による腎機能への影響」というタイトルと、「病院①血液・腫瘍内科 医師 B」 「2011/9/02 Tokyo CML Conference」との記載がある。医師 B は、2011 年 9 月 2 日開催の第 4 回 TCC 講演会において、「長期 IM 治療による腎機能への影響について検討提案」と題して発表を行っていることから、その発表用のスライドであると考えられる。

このスライドの作成者は、基本的には医師 B と認められるが、5 枚目のスライド(「各 TKIs

の腎臓に対する副作用発現頻度」と題する市販直後調査等のデータ表)は、MR④が提供したものである。また、MR④が何らかの形で作成に関与している可能性がある。

(イ) 第 5 回 TCC 講演会用のスライド

1 枚目に、同じく「長期 TKI 治療による腎機能への影響」というタイトルと、「病院①血液・腫瘍内科 医師 B」「2012/11/29 Tokyo CML Conference」との記載がある。医師 B は、2012 年 11 月 29 日開催の第 5 回 TCC 講演会において、「長期 imatinib 服用患者における腎機能への影響について」と題して発表を行っていることから、その発表用のスライドであると考えられる。

このスライドの作成者は、基本的には医師 B と認められるが、9 枚目のスライド(「各 TKIs の腎臓に対する副作用発現頻度」と題する市販直後調査等のデータ表、内容は上記(ア)のものと同じ)は、MR④が提供したものである。

(ウ) 第 6 回 TCC 講演会用のスライド

「長期 imatinib 服用患者における腎機能への影響実態調査」と題するスライドである。2013 年 7 月 11 日開催の第 6 回 TCC 講演会において、病院①の医師 A が「長期 CML 治療における様々な問題点について」と題し、SIGN 研究と研究 II について発表を行っているが⁹、その発表用のスライドの一部である。

このスライドには、大きく分けて、プロパティ上、作成日が同月 3 日となっているもの(以下「旧スライド」という。)と同月 11 日となっているもの(以下「新スライド」という。)の 2 バージョンが存在する。

旧スライドの作成者は、学術担当⑧であると認められる。学術担当⑧は、腎機能 DB の作成を通じて研究 II の結果を解析し、旧スライドを作成したものと考えられる。

他方、新スライドは、旧スライドとは背景などのデザインが異なっている。内容面では、半分程度のスライドが旧スライドと共通しているが、旧スライドとは異なるスライドも多くみられる。特に、「腎機能上昇例の Cr 値の推移」というスライドは、旧スライドにはなかったものであり¹⁰、「考察」のスライドも、旧スライドとは内容が大きく異なっている。

以上を総合すると、学術担当⑧は、第 6 回 TCC 講演会での発表用に旧スライドを作成し、医師 C に提供したものの、医師 C は、それをそのまま使うことはせず、新たなスライドを

⁹ TCC 講演会の時間の都合上、医師 A が「長期 CML 治療における様々な問題点について」という一つの演題で SIGN 研究と研究 II について発表することとなった。

¹⁰ 医師 C は、研究 II プロトコルの記載とも異なる特殊な方法で解析を行いたいという意向を有しており、その解析方法は、MR④はおろか、学術担当⑧にも理解できないものであったため、その方法による解析は医師 C が自ら行っている。このスライドが、当該解析方法によるものである可能性がある。

加えたり、自らの見解に基づいて修正を加えるなどして新スライドを完成させ、それに基づき医師 A が第 6 回 TCC 講演会で発表したものと認められる。

(4) 研究Ⅱの現状

研究Ⅱは、2013 年 10 月に札幌で行われた第 75 回日血学会学術集会において、同様の研究結果が発表された（しかも、発表者の一人は、研究Ⅱに参加していた病院⑥の医師であった。）ことにより、継続する意義が失われ、中断した。中断時点でのアンケート結果を論文にまとめて終了することとなったが、TCC が実施主体となって行われた SIGN 研究に NPKK 従業員が深く関与していたことが報道され、厳しい批判の対象となったことから、現在も、研究Ⅱの論文文化は実現していない。

(5) 小括

以上のとおり、研究Ⅱの各段階において NPKK 従業員の関与が認められた。しかしながら、他方において、これらの関与により研究Ⅱの結果に不当な影響が生じたと認めるべき事情はない。

3. 研究Ⅲについて

(1) 研究Ⅲの概要

研究Ⅲは、既存の CML の症例を対象とし、G 剤の投与が継続されている CML 患者で過去 24 か月間分子遺伝学的完全寛解¹¹（以下「CMR」という。）を持続している症例と CMR の継続が困難であった症例（以下併せて「対象症例」という。）の患者背景、治療歴、治療反応性等を調べ、両者の臨床的な差異を明らかにすることを目的とする臨床研究である。

研究Ⅲは、そのプロトコールに従い、TSSG が多施設共同の IIT の形式で実施した。研究代表者は病院②の医師 D であり、研究事務局も医師 D が担当した。

研究期間は病院②の IRB の承認日から 2014 年 3 月 31 日までであり、病院②の IRB の承認日は遅くとも 2012 年 6 月であった。参加施設は、病院②のほか、病院①、病院⑦等 10 施設である。

研究Ⅲの目標症例数は 100 例であり、2013 年 9 月 17 日の第 23 回 TSSG 定例会議において、

¹¹ CML の原因となる BCR-ABL 遺伝子が特定の検査方法で検出されなくなった状態をいう。

127 例の症例が登録されたことをもって症例登録を締め切り、論文投稿の考案に入ることが承認された。もっとも、その後、ディオバンに関する医師主導臨床研究や SIGN 研究に NPKK 従業員が関与したことが問題とされた影響を受け、論文投稿には至っていない模様である。

(2) 研究Ⅲのプロセス

研究Ⅲのプロセスは、概要、以下のとおりである。

- ① まず、研究事務局は、TSSG の参加医療機関に依頼して、アンケート形式で対象症例の数を問う事前調査を行う（以下「一次アンケート」という。）。各医療機関は、一次アンケートのワードファイルに回答を入力の上、電子メールで病院⑧に置かれた TSSG 事務局に送信する。
- ② 対象症例のある医療機関は、研究Ⅲへの参加のために IRB の承認を得る等の手続を経た上、研究事務局から郵送される調査票（以下「二次アンケート」という。）の調査項目に記入し、研究事務局に郵送する。調査票には、性別、生年月日、患者識別番号、対象症例の区分、G 剤の投与開始日、CMR 到達日等の情報が記載され、過去 2 年間を目安として BCR-ABL 遺伝子の数量が分かる資料が添付される。また、研究期間中、調査票が改訂され、G 剤の投与期間、CMR の判定方法等の項目が追加された。
- ③ 研究事務局は、収集したデータを解析し、公表する。

(3) NPKK 従業員の関与

研究Ⅲにおける NPKK 従業員の関与について、当職らが認定した事実は以下のとおりである。

ア 関与状況の概要

研究Ⅲは、医師 D が、病院②内で既に実施していた研究の規模を拡大するため、TSSG の参加医療機関の協力を得て実施したものである。このため、研究方法を含めたプロトコールの作成やアンケート項目の考案等は医師 D が行った。また、研究Ⅲは後方視的研究であり、T 剤への切り替え等 NPKK の営業的なメリットに直結するものではなかったためか、全体的に NPKK 従業員による関与の度合いは低かった。

NPKK 従業員による関与の具体的な態様は、下記イ以下のとおりである。

イ アンケート用紙の作成

一次アンケートは、医師 D がアンケート項目を含めた原案を作成し、MR◎および MR④が

一次アンケートの形式を整えて作成された。

MR◎とMR①の関与は、医師 D から同医師が作成した一次アンケート原案等の発送・回収事務を依頼され、対応に迷った TSSG 事務局の職員が、当時病院⑧の担当 MR であった MR①に相談したことがきっかけである。MR①は、病院②の担当 MR であった MR◎とともに、一次アンケートのワードファイルの形式を整えるなど作成に関与し、発送もサポートした。これらの関与は、TSSG の参加医療機関における G 剤服用中の CML 患者の症例情報を把握し、CMR を維持できなかつた症例について、医師 D の了解のもと、TKI を T 剤に切り替える新たな IIT を実施することを視野に入れたものであった。なお、この新たな IIT について医師 D の了解を得るに当たっては、BLM および学術担当④も MR◎に協力した。

一方、二次アンケートは、改訂版も含めて医師 D 側で作成された。一部アンケート用紙のワードファイルのプロパティに MR①が前回保存者として記録されているものがあり、NPKK 従業員による関与の可能性があるが、関与の範囲および程度は極めて限定的である。

ウ 一次アンケートの協力依頼文書の作成

2012 年 4 月、研究事務局から TSSG の参加医療機関に一次アンケートを依頼するに当たり、「アンケート調査 ご協力お願い」と題する医師 D 名義の協力依頼文書が作成された。MR◎および MR①は、上記イで述べた経緯で、一次アンケートの協力依頼文書を修正するなどサポートした。なお、MR◎は BLM にこのサポート状況を報告していた。

エ 一次アンケートの回答の集計

MR◎および MR①は、2012 年 6 月頃、各医療機関から TSSG 事務局に電子メールで返送された一次アンケートの回答を集計し、円グラフの形式にまとめた。集計作業は、上記イおよびウで述べた TSSG 事務局の職員へのサポートの一環として行われたものであり、上記円グラフは当該職員から医師 D に電子メールで送られた。

集計結果は、2012 年 9 月 6 日の第 21 回 TSSG 定例会議において、医師 D から報告された。報告に使用されたスライドには、MR◎および MR①が作成した円グラフが使用された。上記スライドは、数回の修正を経て完成したものであるが、修正過程で作成されたスライドファイルのプロパティの作成者または前回保存者には、医師 D のほか、MR◎、学術担当④が記録されたものが存在しており、NPKK 従業員が何らかの形で修正作業に関与したものとみられる。

オ 二次アンケートの協力依頼文書の作成

一次アンケート回収後、各医療機関宛てに 2012 年 6 月 25 日付け医師 D 名義の二次アン

ケートの協力依頼文書が送付された。そのワードファイルの前回保存者に MR①が記録されており、MR②および MR③が二次アンケートの協力依頼文書についても一次アンケートと同様の経緯でサポートした可能性がある。

カ 進捗状況の把握

MR②は、2012年12月頃、医師Dから、各医療機関における二次アンケートの回答状況等を確認するよう依頼された。MR②は MR③とともに、IRB の承認状況および二次アンケートのための調査状況を2012年内に連絡するよう依頼する内容の電子メールの文案作成に関与した。この電子メールは TSSG 事務局から各医療機関に送信された。

MR②は、参加施設における二次アンケートの回答状況等を確認し、これをエクセルファイルに整理して医師Dに伝えた。

キ 二次アンケートのアンケート用紙またはそのデータの運搬

MR④は、医師Aから研究事務局に届けるよう依頼されて、記入済みの二次アンケートのアンケート用紙を2回にわたって受領し、これをMR⑤に渡した。

また、病院⑦の担当MRであるMR⑥は、2013年2月中旬、同病院の医師Jから研究事務局に届けるよう依頼されて、80個の入力済みの二次アンケートのワードファイルが入ったCD-ROMを受領し、これをMR⑤に渡した。

MR⑤は、各MRから受領したアンケート用紙ないしデータを研究事務局に運搬した。

ク 二次アンケートのアンケート用紙またはそのデータのコピーの保存

MR⑥は、上記キで述べたCD-ROMをMR⑤に渡す前に、CD-ROM内の二次アンケートのワードファイルを自分のネットワークドライブにコピーして保存し、エクセルファイルの形式に整理した。これは、症例データのバックアップだけでなく、G剤でCMRを維持できなかった症例について、今後のT剤への切替え等を視野に入れた情報収集活動を意図したものであった。

なお、NPKK 東京事業所から、記入済みの病院①の二次アンケート用紙のコピーが発見された。これはMR④がMR⑥と同様の意図でコピーしたものである可能性が高い。

ケ 二次アンケートの改ざん可能性

上記キおよびクで述べたように、二次アンケートの回収・運搬過程で、NPKK 従業員はアンケート用紙またはデータのコピーを保存した。

もっとも、病院①の二次アンケートのコピーには、特に NPKK 従業員による改ざんを疑わせる記載は見当たらない。また、病院⑦の二次アンケートのワードファイルは、改訂前のものであったため（上記（2）②参照）、研究の対象データとして扱われなかった。改訂後の二次アンケートは、その後、病院⑦から研究事務局に直接送付されたが、MR⑧がその運搬に関与することはなかった。そもそも、二次アンケートには、上記（2）②で述べたように、過去 2 年間を目安として BCR-ABL 遺伝子の数量が分かる資料を添付することとされていたから、内容を改ざんする余地は乏しい。

研究Ⅲの解析対象は二次アンケートに記載されたデータであるが、NPKK 従業員が二次アンケートを改ざんしたとは認められない。

（4）小括

以上のとおり、研究Ⅲの各段階において NPKK 従業員の関与が認められた。しかしながら、他方において、これらの関与により研究Ⅲの結果に不当な影響が生じたと認めるべき事情はない。

4. 研究Ⅳについて

（1）研究Ⅳの概要

研究Ⅳは、初発慢性期における CML 患者に T 剤を投与することによって、CMR の累積達成率を将来にわたって観察することを目的とした、多施設共同研究である。2011 年 11 月 1 日から 2013 年 4 月 30 日までを症例登録期間として開始され、その後 2015 年 3 月 31 日まで延長された。

研究Ⅰ同様、研究Ⅳも、観察研究による検査の結果を用いることを予定していた。そのため、研究Ⅳに登録される CML 患者は、観察研究にも登録されることが前提とされていた（ただし、観察研究の症例登録期間が終了する 2013 年 3 月 31 日より後に登録された CML 患者については、この限りではない。）。

研究Ⅳには、病院②をはじめ、11 施設¹²が参加している。

¹² 研究Ⅳプロトコール（ver. 1.5）参照。ただし、他の資料では、平成 25 年 3 月 22 日の時点で、当該 11 施設に加え、IRB 進捗状況が「条件付き承認」とされる病院⑩が参加施設として記載されている。そのため、現在 12 施設が研究Ⅳに参加している可能性がある。

(2) 研究Ⅳのプロセス

研究Ⅳのプロセスは、概要、以下のとおりである（ただし、前述のとおり、観察研究の症例登録期間終了時点との関係上、2013年4月1日以降に登録されたCML患者については下記①のプロセスは生じない。）。

- ① 参加施設の医師は、未治療の初発慢性期におけるCML患者が来院した場合に、観察研究の所定の手続に従い、観察研究に登録する。
- ② 参加施設の医師は、研究Ⅳに関しても、病院②血液内科内に置かれた症例登録センターに症例登録票をFAXで送信する。症例登録票には、患者のイニシャル（任意）、性別、生年月日、研究Ⅳに関する文書による同意の取得日、T剤の投与開始予定日のほか、研究Ⅳプロトコールに規定された選択基準を満たすか否か、除外基準に該当しないか否かが記載される。
- ③ 症例登録センターは、FAX送信のあった症例登録票の記載に基づき、当該CML患者の適格性および同意取得の有無につき再確認した上で、参加施設の医師に対して、症例登録の可否が記載された症例登録通知票をFAXで返信する。症例登録通知票には、他に、試験責任医師または試験分担医師の氏名や症例登録日、症例登録番号などが記載される。
- ④ 参加施設の医師は、症例登録後のCML患者が次回来院した際に、T剤投与前の各種検査・観察を実施した上で、T剤の投与を開始する。当該各種検査の中には、採血による血液検査（血液学的検査、血液生化学検査）、骨髄染色体検査およびBCR-ABL mRNA モニタリングなどが含まれる。また、当該観察の中には、患者背景として、身長、体重のほか、合併症、既往歴、CML確定診断日およびSokal scoreの確認などが含まれる。
- ⑤ 検査外注先である甲社は、採血当日に、BCR-ABL mRNA モニタリングなどのために必要な末梢血サンプルを回収する。
- ⑥ 参加施設の医師は、T剤の投与を開始してから3年間、CML患者の来院スケジュールに合わせて、各種検査・観察を実施し、その都度甲社が末梢血サンプルを回収する。

(3) NPKK 従業員の関与

研究ⅣにおけるNPKK従業員の関与について、当職らが認定した事実は以下のとおりである。

ア 研究Ⅳ立案への関与

研究Ⅳの端緒は、病院②に所属する医師Eからの提案であった。すなわち、医師Eから、2011年初め頃に、T剤に関する新しい臨床研究の枠組み案を明らかにした上で、NPKKの競

合相手である乙社の活動状況¹³を踏まえると NPKK においても新たな臨床研究を実施した方が良いのではないかと提案があり、これを受けて、研究Ⅳの検討が開始された。

イ プロトコールの作成支援等

医師 E から提案を受けた MR◎は、メディカル部門に協力を要請し、同部門の学術担当①が医師 E との面談に同席するなどして、研究Ⅳプロトコールのベースとなるコンセプトシートの原案の作成に着手した¹⁴。ところが、この頃、メディカル部門は IIT への関与を限定的なものとする方向に方針転換し、学術担当①を含め、メディカル部門の NPKK 従業員は研究Ⅳへの関与を拒否するようになった。そのため、以後は、病院②を担当する MR◎が、過去の類似の臨床研究の資料を参照するなどしながら各種関係書類の原案作成等の作業を行うようになった。

コンセプトシートの原案作成と並行して、MR◎は、プロトコール委員の候補の選定や、候補者を委員に選任することについて賛同を求める医師 D 名義の参加施設宛の連絡文書案の作成等、プロトコール委員の決定手続の補助を行った。

研究Ⅳのプロトコール検討会は、2011年9月6日に、NPKK 東京事業所の会議室において開催された¹⁵。同検討会終了後に委員間のメールのやりとりによりコンセプトシートの修正作業が行われたが、当該修正作業に際しては MR◎がプロトコール委員の意見をとりまとめて修正案を作成するなどしている。

コンセプトシートの内容は、同月29日開催の第19回 TSSG 定例会議の場で医師 E によって発表され、一定の調整を経た上で、同年10月11日にプロトコール委員によって承認され、確定した。MR◎は、コンセプトシートおよび過去の類似の臨床研究のプロトコールをベースに、同月13日付けで研究Ⅳプロトコールの原案 (ver. 0.1) を作成した。同原案につきプロトコール委員による検討を経て、同年11月9日付けで研究Ⅳプロトコール (ver. 1.0) が作成された¹⁶。

ウ 各種資料の作成

研究Ⅳに関する資料としては、CML 患者に対する説明文書、CML 患者からの同意書、症例登録票、症例登録通知票などがある。これらの資料は、MR◎が、MR①などの他の NPKK 従業

¹³ 当時乙社は、第二世代 TKI の初発患者への適応拡大に伴い、某研究グループにおいて、初発患者を対象とする IIT の立ち上げに着手していた。

¹⁴ 観察研究を利用する研究デザインについては、学術担当①が提案した。

¹⁵ なお、同検討会には、MR◎のほか、プロトコール委員の所属施設の担当 MR らが出席していた可能性が高い。

¹⁶ 研究Ⅳプロトコールはその後数次にわたり改訂され、最新版は ver. 1.5 となっている。これらの改訂に際しても、MR◎が医師の意見を基に改訂の原案を作成している。なお、2013年4月に3度にわたり改訂されているが、これは観察研究の症例登録期間の終了にあたり必要な改訂を行ったためである。

員の協力を得ながら、過去の臨床研究における同種資材をベースに原案を作成し、医師 E による確認を経て内容を確定した。

エ IRB 申請書類の作成代行等

医療機関が研究Ⅳに参加するためには、研究Ⅳプロトコールおよび当該医療機関所定の規則に従い、IRB の承認を受けなければならない。

各参加施設における IRB 申請書類作成に NPKK 従業員がどの程度関与していたかは不明である¹⁷。しかし、少なくとも病院②に係る IRB 申請書類については、MR◎が作成を代行した。

オ 「TSSGN-first 解析シート症例回収状況」と題する一覧表の作成

MR◎は、2013 年 3 月開催の第 22 回 TSSG 定例会に先立ち、「TSSGN-first 解析シート症例回収状況」と題する一覧表（以下「研究Ⅳデータベース」という。）を作成した。研究Ⅳデータベースは、学術担当◎が作成したひな形を利用し、MR◎が研究Ⅳの登録症例について、TSSG 症例登録番号、観察研究の登録番号、施設名、担当医師名、性別、身長、体重、Sokal score、合併症、既往歴などを入力したものである。

MR◎は研究Ⅳデータベースを医師 E に提供したほか、NPKK 内部でも少なくとも一部 MR と共有していた。

研究Ⅳデータベース記載の情報の多くは観察研究における登録情報であるところ、MR◎は参加施設の各医師を経由して観察研究のシステムの患者データ画面を印刷したものを入手¹⁸することで、これらの情報を取得した。

研究Ⅳデータベースの作成にあたり、MR◎がデータの改ざん等の不正行為に及んだ場合、観察研究の登録情報との照合により容易に露見してしまうことから、かかる不正が行われた可能性は低い。実際、かかる不正行為の存在を疑わせる事情は特段見当たらない。

なお、MR◎は、折を見て病院②血液内科の秘書から症例登録票を預かってコピーをとっており¹⁹、現在に至るまでこれを保管している。MR◎はこれにより把握した症例登録状況を担当 MR にアナウンスするとともに、グラフや一覧表にまとめ、BLM への研究Ⅳの進捗報告や、各 MR に対する次回検査日のリマインド、後記キの参加施設宛のメール文案作成等に用いていた。

¹⁷ 病院①については、IRB の申請手続に NPKK 従業員は関与していない。病院⑦については、MR◎が IRB 申請書の添付資料の準備を行っている。

¹⁸ 各医師から当該印刷物を受領し、MR◎に届けたのは、各施設の担当 MR である。少なくとも病院①については、MR◎がかかる運搬を行っている。なお、MR◎は当該印刷物を全て医師 E に提出しており、コピー等は保管していない。

¹⁹ 上司の BLM は、MR◎に対し、毎月症例登録状況をチェックするよう指示していたが、実際には MR◎が当該秘書の機嫌のよいタイミングを見計らって不定期に症例登録票を借り受けるに止まり、毎月のチェックを実施できていなかった。

カ 担当医療機関における研究Ⅳの進捗状況の管理等

TSSGの事務局が置かれている病院⑧担当のMR⑩は、研究Ⅳに関し、未治療の初発慢性期CML患者が初めて来院した場合の対応や、各種検査の実施が必要な時に来院した場合の対応をわかりやすく記載した書面のひな形を作成していた。そして、一部MRは、当該ひな形を用いて、随時、各施設の試験責任医師または試験分担医師に対して、CML患者が来院する際は研究Ⅳによる各種検査を忘れずに実施するよう注意を喚起していた。

キ 各種連絡文書・メールの文案作成

MR◎は、前記イのとおり、医師D名義の参加施設宛の連絡文書案を作成した。また、MR◎およびMR①またはMR②は、TSSGの研究事務局である病院⑧血液内科の担当者を差出人とする参加施設宛のメールの文案も作成していた。MR◎が作成したメールの文案の例としては、研究Ⅳの参加施設毎の登録状況や累積症例登録状況を報告した上で、症例登録が目標に比べて遅れていることから更なる協力をするよう求めるものなどがあつた。

ク 甲社に対する検体回収依頼連絡

観察研究では、システム上、登録症例について自動的に甲社に検査日等の連絡が行き、検体の回収が手配されることから、NPKK従業員による特段のサポートは不要であつた。しかしながら、9か月目に行われるBCR-ABL mRNAモニタリングなどの検査時や観察研究の症例登録期間終了後の2013年4月1日以降に研究Ⅳに登録された症例については、かかる観察研究のシステムが利用できず、その結果、甲社の担当者が検体の回収を失念するケースが見られた。そのため、一部MRは、担当施設の登録症例について医師から次回検査日の連絡を受け、あるいはMR◎からのリマインドによりこれを把握し、甲社に対して当該検査日に確実に検体を回収するよう事前連絡していた。

ケ 各種検査にあたり必要な研究資材の手配

研究Ⅳにおける各種検査に使用する採血スピッツは、本来各参加施設において準備されるべきものであるが、事実上甲社から無償で提供されていた。一部のMRは、検査日前に、甲社に対して当該採血スピッツを検査伝票とともに自身(NPKK)に届けるよう手配し、これを担当施設に持参していた。

コ TSSG 定例会議における報告資料の作成支援

医師 E は、第 19 回 TSSG 定例会議（2011 年 9 月 29 日開催）において研究Ⅳのコンセプトを発表した後、第 20 回 TSSG 定例会議（2012 年 4 月 7 日開催）、第 21 回 TSSG 定例会議（同年 9 月 6 日開催）および第 22 回 TSSG 定例会議（2013 年 3 月 30 日開催）において、それぞれ、研究Ⅳの進捗報告を行っている。

医師 E が当該進捗報告に用いたスライド資料の作成に際しては、MR②が過去の他の臨床研究における発表資料を参考に医師 E において報告すべき項目を提案し、医師 E がこれを踏まえて内容を記載していた。

(4) 奨学寄附金の利用

過去に TSSG が行ってきた IIT に関する試験費用については、各参加施設に対する奨学寄附金を充てることで対応してきた。

研究Ⅳについては、基本的には観察研究による検査を利用していることから、9 か月目に行われる BCR-ABL mRNA モニタリング²⁰を除き、試験費用の負担は生じなかったが、観察研究の症例登録期間終了後に登録された症例については、観察研究による検査を利用することができなくなるため、その試験費用の負担をどうするかが問題になった。

東日本営業部長や BLM をはじめとする NPKK 従業員 10 名は、2013 年 2 月 26 日に、NPKK 東京事業所で TSSG に関する会議を開き、病院②に対する奨学寄附金を用いることによって試験費用を病院②に負担してもらうことが可能であると結論付けた。また、その後の同年 3 月 22 日頃に、MR①が、試験費用の試算を行い、その支払方法は「病院②への一括が望ましい」などと記載した資料を作成した。

これらを受けて、医師 E は、同月 30 日開催の第 22 回 TSSG 定例会議において、MR①作成の上記資料をほぼそのまま一部に取り入れた資料に基づき、毎月 3 例が症例登録されその半数に対して血中濃度測定等を行った場合の試験費用が 1300 万 9500 円になること、およびその支払方法は「一括して病院②への請求」となることなどを説明し、特段異議は述べられなかった。

したがって、病院②に対する奨学寄附金²¹の一部が研究Ⅳの試験費用に充てられた可能性は高いものと思われる²²。

²⁰ 当該検査は、後日観察研究に組み込まれ、その後は TSSG における費用負担は生じなくなった。

²¹ ただし、医師 D に対する奨学寄附金の額は、2012 年分が 1100 万円であったのに対して 2013 年分が 900 万円と減額されている。

²² この点、研究Ⅳプロトコルでは、「18. 研究資金および利益の衝突」として、「本研究において、一部健康保険の範囲外の検査(QRT-PCR 法、bcr-abl 遺伝子変異分析)を行う。この費用は同時に登録する観察研究および研究グループ (TSSG) 事務局より支払われる。尚、研究グループの資金は寄付金によって賄われている。」と記載されており、試験事務局の置かれた病院⑧血液内科が試験費用を負担することが想定されているようにも読めることとの整合性が

なお、研究Ⅳについては、その後、同年9月17日開催の第23回TSSG定例会議において、医師Dより、学術研究の助成を目的とする財団法人からの助成金を使用しての運営が提案され、承認されている。

(5) 研究Ⅳの現状

研究Ⅳは現在も症例登録期間が継続中であるが、2013年10月以降、MR◎が多忙により関与の度合いを低め、更に、同年11月以降はNPKKにおいてMRのIITへの関与が全面的に禁止されるに至ったこと、また、その後SIGN研究の問題が発覚したことなどから、以後、MR◎をはじめNPKK従業員は研究Ⅳに関与していない。その結果、現在、MR◎において研究Ⅳの進捗状況は一切把握していない。

(6) 小括

以上のとおり、研究Ⅳの各段階においてNPKK従業員の関与が認められた。しかしながら、他方において、これらの関与により研究Ⅳの結果に不当な影響が生じたと認めるべき事情はない。

第4章 調査の方法

本調査は、以下の方法により実施した。

1. 電子データおよび書面の閲覧

NPKKのファイルサーバ上に設けられたデータ保管スペースである「Gドライブ」(共用)および「Hドライブ」(個人別)に保存されたデータ(2013年12月23日現在のもの、および、2014年1月下旬現在のもの)およびNPKKから提出を受けた書面を閲覧した。

2. 関係者に対する事情聴取

(1) NPKK内の事情聴取

NPKKの社内調査で実施された関係者に対する事情聴取について、これを録音した音声デ

問題となり得る。

一タを、NPKK から受領した。

(2) 当職らによる事情聴取

当職らは、上記(1)の聴取対象者以外の者の事情聴取の要否・選定について、NPKK と適宜協議の上、下記の者（省略）に対する直接の事情聴取を実施した。

以 上