

# 臨床研究「Valsartan Amlodipine Randomized Trial」 に関する調査報告書

2015年3月18日

## 第1 特別外部調査委員会設置の経緯等

### 1 設置の経緯・目的

(1) 東京大学大学院医学系研究科循環器内科学の教員 A 教授がかつて所属していた千葉大学は、A 教授が同大学所属当時に実施責任者として関与した臨床研究「Valsartan Amlodipine Randomized Trial」（高血圧症例における心血管系疾患の予防効果に関する調査。以下、「本研究」という。）における不正行為の有無に関し、2014年7月15日、1年余にわたる調査を経た最終報告を公表した（以下、この最終報告を「千葉大学最終報告」という。）。千葉大学最終報告は、「本研究は臨床研究の基本的なルールから逸脱したものである」と指摘するとともに、「これまで、研究者個人への信用を前提として組織的な対応を行ってきたにもかかわらず、多くの患者さんや関係者の協力によって実施された臨床研究において、その信頼を裏切るような事案を生じさせた責任は重大であると結論づける」と指摘した。

(2) ところで、東京大学の調査権限は、教員が東京大学に採用される前に所属した研究組織で不正行為を行ったか否かを明らかにすることそれ自体を目的とした調査には及ばない。また、東京大学には、当該研究組織での不正行為を直接の理由として、当該教員を処分する権限もない。こうした調査を行う権限は、当該研究組織にあり、当該研究組織は、既に退職した研究者（当該教員）に対し、懲戒処分を行うことはできないとしても、一定の範囲で措置を執ることができる。

しかし、当該教員が今後、東京大学の教員として教育研究の職務を適切に遂行しない蓋然性が、東京大学採用前の研究組織における不正行為から推認されるような場合には、東京大学としても、当該教員に対し措置を執る必要がある。

この場合、東京大学が、教員が東京大学に採用される前に所属した研究組織で行った行為につき調査を実施する手続は、次のようになる。前述のように、当該行為に対して直接的に調査及び措置を行う権限をもち、また最も容易に証拠資料を収集できるのは、当該研究組織である。そのため、東京大学は、当該教員が当該研究組織で行った不正行為であって東京大学での職務の遂行に影響する蓋然性のあるものの存在が、合理的な理由をもって指摘された場合に、調査を開始する。そして、当該研究組織に証拠資料の収集について協力を求めて、調査を進めることになる。

(3) 以上を前提に、東京大学において千葉大学最終報告を独自に検証した結果、東京

大学は、A教授が東京大学に採用される前に、東京大学の教員として教育研究という職務を適切に遂行しない蓋然性を推認させる不正行為（以下、本報告書において「不正行為」との用語を用いる場合、特に断らない限りこの意味における不正行為を指すものとする。）を行っていたか否かを明らかにすることを目的として、特別外部調査委員会（以下、「本委員会」という。）を設置することを決め、調査を開始した。

なお、千葉大学最終報告においては、A教授が本研究に関して不正行為を行ったとの認定に至っていない。証拠資料の収集がより困難な本委員会においては、この点に十分に留意した上で調査・検討を行った。

## 2 委員の構成

本委員会における委員の構成は、以下のとおりである。

委員長 山口 厚（早稲田大学 大学院法務研究科 教授）

委員 石塚 直樹（がん研究会有明病院 臨床試験・研究センター 臨床試験部 副部長）

委員 石光 俊彦（獨協医科大学 循環器・腎臓内科 主任教授）

委員 山岸 和彦（あさひ法律事務所 弁護士）

## 第2 調査・検討の対象

### 1 本研究の概要

千葉大学において、2002年4月17日、本研究の実施に必要な学内手続としてA教授を申請者（実施責任者）とする倫理審査申請がなされ、同年5月13日開催の医学部教授会において、同申請に係る本研究の実施計画が承認された。

上記承認を受けた本研究の実施計画の内容は、2002年4月17日付倫理審査申請書及び同申請書に添付された研究計画書（以下、「プロトコール」という。）に記載されており、その計画概要は次のとおりである。

- ① 目的： アムロジピンとバルサルタンについて、2剤それぞれの使用下における各種心血管イベント発生の差を検討し、日本人にとってより有用な高血圧治療法を検討する。
- ② 調査の要約： 高血圧患者のイベント発生及び心肥大退縮に関し治療薬間の差を検討する無作為オープン試験であり、心肥大に対してはブラインドデザインを適用し、結果遮断（PROBE）試験とする。本研究における治療薬はアムロジピンとバルサルタンであり、薬理作用が異なる2剤による治療の結果として、イベントの発生及び心肥大退縮効果等を比較・検討する。

調査期間は3か年（2002年6月～2005年6月）、約3000例の症例を目標対象とする。

なお、本研究のプロトコールは2005年3月3日付で改訂されているが、当該改訂版

のプロトコールにおいては、上記②の調査期間が「6 か年 3 か月」（2002 年 6 月～2008 年 9 月）に延長されている。

## 2 本委員会による調査・検討の対象

本委員会は、本研究及びその成果として 2010 年 10 月 7 日に公表された論文（掲載誌：「Hypertension Research」2011 Vol.34 p62~69。以下、「メイン論文」という。）について、A 教授に不正行為と評価すべき行為があったのか、具体的には、当時の所属機関である千葉大学において定められていた臨床研究に関する規程等のルールに違反した点があったか、また、当時の臨床研究の実施方法又は臨床研究に関する論文投稿におけるルールに違反した点があったか、との観点から調査を実施した。

この観点から、本研究及びメイン論文について、本研究が開始された 2002 年当時からメイン論文が公表された 2010 年当時までの期間（以下、同期間を「本研究期間」という。）を調査対象期間として、以下の項目に分けて調査・検討を行った。

- ① 利益相反に関する点
- ② データの信頼性及び統計解析方法の妥当性に関する点

## 第3 調査方法等

### 1 調査の期間及び実施方法

(1) 本委員会は、2014 年 11 月 21 日から 2015 年 3 月 18 日までの間、本件に関する調査を行った。

この間、本委員会は、本研究に関与した以下の者に対するヒアリング又は書面による照会を実施するとともに、千葉大学その他関係者から資料等の提供を受けて検討を行った。

- ① A 教授（当時、千葉大学教授）
- ② B 講師（当時、千葉大学講師）
- ③ C 講師（当時、千葉大学講師）
- ④ D 氏（当時、千葉大学医学研究院生）

なお、本研究に関与したとされるノバルティスファーマ株式会社（以下、「ノバルティス社」という。）の元社員・E 氏については、同氏に対する刑事事件が係属中である上、その所在が確認できなかったことから、同氏に対するヒアリングや関係資料の提供要請は実施できなかった。

(2) 本委員会による資料の収集に関しては、以下に述べるとおり、千葉大学に提供要請を行った資料のうち一部の資料について開示を受けることができず、また、関係者から提供を受けた資料にも一定の限界があった。

ア 千葉大学から提供を受けた資料について

本調査の実施にあたり、本委員会は千葉大学に対して、登録症例のデータセット、千葉大学医学部附属病院の108件のカルテデータ（以下、「原資料」という。）、データベース内のデータを含む本研究の臨床検査結果の電子記録を含んだ「Valsartan Amlodipine Randomized Trial 精度検証調査 調査報告書」（2014年3月31日付、公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターの作成にかかるもの）2～3頁に記載されたデータ関連資料すべて（全11セット）、並びに千葉大学の利益相反関連規程等について、資料の提供を求めた。

このうち、本委員会が提供を受けることができた資料は、本研究のプロトコル、倫理審査申請書、及び2002年以降に千葉大学で作成・施行された利益相反ポリシーや利益相反マネジメント規程等である。なお、本委員会において、2002年以降に千葉大学で制定されていた利益相反関係の規程を請求した結果、千葉大学においては、2005年より前に利益相反に関する具体的規程が存在しなかったことが確認できた。

本委員会は、データの信頼性検証のため、本研究にかかる上記データ関連資料11セットの提供を求めたものであるが、提供を受けたのは0セットであり、その提供を受けられなかった。すなわち、登録症例のデータセット、原資料、データベース内のデータを含む本研究の臨床検査結果の電子記録等の資料については、提供できないとの千葉大学の学内規程に基づく判断があり、いずれも入手できなかったものである。

#### イ 関係者から提供を受けた資料について

本委員会は、本研究の関係者から、本研究のプロトコル、医学部教授会がプロトコルを承認したことを通知する倫理審査結果通知書、当該関係者がメイン論文掲載の図表が再現できるデータであると説明したデータ一式、当該関係者がE氏による統計解析が行われる前のデータであると説明した本研究の臨床検査結果の電子記録等の提供を受けた。

また、前記アで述べたとおり、千葉大学からはデータ関連資料について提供を受けることができなかったことから、本委員会が関係者から入手したデータ関連資料の範囲は、主にメイン論文の図表作成のためのデータ資料、及び当該関係者がE氏による統計解析が行われる前のデータと説明した本研究の臨床検査結果の電子記録とに限定され、当該関係者から入手したデータ関連資料と千葉大学が調査資料としたデータ関連資料とが同一かどうかを確認することもできなかった。

## 2 委員会の開催状況等

本委員会は、以下のとおり合計7回の委員会を開催し、本調査に関する協議・検討を行った。

- ① 2014年11月30日（日）午前10時～午後0時30分（第1回）

- ② 2014年12月7日(日) 午後4時30分～午後7時15分(第2回)
- ③ 2014年12月18日(木) 午後7時～午後9時30分(第3回)
- ④ 2015年1月5日(火) 午後1時30分～午後3時30分(第4回)
- ⑤ 2015年2月11日(水) 午後2時～午後4時(第5回)
- ⑥ 2015年2月19日(木) 午後3時～午後5時(第6回)
- ⑦ 2015年3月5日(木) 午後4時～午後6時(第7回)

また、上記の他、必要に応じ、関係者が現在所属する機関に出向いての調査、委員間でのメール審議の方法等による検討も実施した。

#### 第4 本委員会が認定した事実等

本委員会による調査・検討の結果、本委員会が認定した事実及び当該事実を前提とする本委員会の評価は以下のとおりである。

##### 1 前提事実（本研究へのE氏の関与状況等及びこれに関するA教授の認識）

本研究及びメイン論文に関してA教授に不正行為があったか否かを検討する上で、本研究期間当時ノバルティス社の社員であったとされるE氏の本研究への関与状況、当該関与状況に関するA教授の認識内容、及び、E氏がノバルティス社の社員であることに関するA教授の認識内容は、重要な前提事実であると考えられる。

そこで、まず、当該前提事実に関して本委員会が認定した事実及びその評価を以下に述べる。

##### (1) 本研究へのE氏の関与状況及びこれに関するA教授の認識

###### ア E氏の関与状況

(ア) 本研究期間のうち、B講師が主体となって本研究を進めていた2002年から2007年までの間、E氏は、本研究には関与していなかった。その理由は、B講師は、本研究の統計解析を自ら行っており、また、本研究に関してE氏と面識を持った当初からE氏がノバルティス社の社員であることを認識していたことから、E氏からの本研究への協力の申し出を断っていたためであった。

(イ) B講師が千葉大学を退職した2007年以降、E氏は、本研究に関与するようになった。

E氏が本研究に関与をすることになった具体的な時期及び端緒は不明であるものの、本委員会が調査した範囲では、本研究に対するE氏の関与態様として以下のものがあつたと認められる。

- ① 統計解析の方法や解析結果に関し、C講師及びD氏に対して助言を行うとともに、両名とディスカッションを行っていたこと。
- ② 2009年初めの時点のデータ（データ固定前のデータ）をD氏から提供

され、当該データを基に群別にイベント発生状況が判る状態で中間解析を行ったこと。

- ③ 2009年7月のデータ固定後、D氏から当該データを提供され、当該データを基に最終解析を行ったこと。なお、E氏による最終解析結果の一部については、D氏が、可能な範囲で統計解析を行って確認を行うとともに、疑問点に関してE氏へ質問等がなされていた。
- ④ 解析をする際に解析対象から除外すべき外れ値の設定を行ったこと。なお、一部の外れ値の設定に関しては、D氏とE氏との間で意見交換がなされていた。
- ⑤ メイン論文に掲載された図 (Figure) 及び表 (Table) のうち、主として図 (Figure) を作成したこと。なお、表 (Table) については、主としてD氏が作成した。

#### イ E氏の関与状況に関するA教授の認識

(ア) 本研究期間中、A教授は、本研究の実施責任者として、定期的に関催される研究報告会で、千葉大学内の実施担当者 (B講師、F氏 (当時、千葉大学大学院生)、C講師、D氏等) から研究の進捗状況について報告を受けていたほか、研究計画の変更等の重要な意思決定に関して実施担当者から相談等を受け、必要な指示を行っていた。また、A教授は、メイン論文投稿時における論文の内容の確認も行っていた (もともと、論文に掲載された図や表について、そのもととなっているデータとの整合性の確認までは行っていなかったものと認められる。)

他方、本研究の実務面を担っていたのは実施担当者であり、その中でも当初はB講師及びF氏が中心メンバーであり、両名が千葉大学を退職した後は、両名の役割を引き継いだC講師及びD氏が中心メンバーとなって作業が進められていた。特に、C講師は、D氏から相談を受けて現場で研究を遂行する上で責任者としての役割を果たしており、メイン論文の筆頭著者であるD氏と同等の貢献をした著者として掲載誌 (Hypertension Research 誌) のレフェリーとのやり取りを行っていたのも、D氏ではなく専らC講師であった。

このような状況の下、本研究を進める上で必要な事柄の決定は、基本的にこれらの実施担当者ら (主にC講師) によってなされ、上述したような一定の重要性の高い事項については、A教授に相談等がなされてその指示を仰ぐという運用がなされていたものと認められる。

(イ) 上記運用状況を前提に、本研究における統計解析に関しては、専らC講師及びD氏の両名が具体的な解析方法の決定を行うとともに、解析作業についてはD氏の担当となっていた。

そして、前記第4・1・(1)・ア・(イ) [5~6頁] の①から⑤までに挙げたとおり、統計解析に関するE氏とのやり取りは、専らC講師及びD氏が行って

おり、本研究期間当時、統計解析に関し、A 教授が E 氏と直接やり取りをしたことはなかったものと認められる。

(ウ) 以上からすると、本研究期間当時、A 教授が、本研究の統計解析を E 氏が行ったことについて具体的に認識していたとは認められない。

この点に関し、後述するように、本研究期間当時、A 教授は、E 氏について循環器系の大規模臨床研究における統計解析の専門家であると認識していたことから、A 教授が C 講師又は D 氏に対し、統計解析に関して E 氏に相談することについて助言をした可能性があり、A 教授自身も本委員会に対してその可能性を否定していない。もっとも、本委員会の調査した範囲では、本研究の統計解析に関して A 教授と E 氏とが直接やり取りをしたことを裏付ける証拠はなく、また、少なくとも本研究期間当時、C 講師又は D 氏が A 教授に対し、統計解析に関する E 氏とのやり取りの具体的な内容を報告していたとは認められないことから、上記認定に至ったものである。

(エ) なお、上述のとおり、本研究の実施過程において、A 教授は、基本的に一定の重要な意思決定について、C 講師と D 氏から相談を受けた場合には、これに対応していたものの、そのような立場ゆえに、実施担当者らによって決定・実施されていた事柄については当初より十分な認識を有していなかったものと認められる。

そのため、A 教授は、本研究期間当時においてだけでなく、その後においても、E 氏が本研究の統計解析を行ったことを認識していなかったが、その後、千葉大学最終報告に向けた調査を受ける過程で、C 講師及び D 氏に事実関係を改めて確認した結果、E 氏が統計解析を行ったことを認識するに至ったものであることが窺われる。

## (2) E 氏の所属に関する A 教授の認識

ア 本研究期間当時、E 氏がノバルティス社の社員であることについての認識に関し、本委員会が関係者に対してヒアリング等を実施した結果、B 講師からは、本研究に関して E 氏と面識を持った当初から（ただし、具体的な時期は定かでない）、E 氏がノバルティス社の社員であると認識していたとの説明を得た（ただし、B 講師から A 教授、C 講師又は D 氏に対し、E 氏がノバルティス社の社員であることを伝えたことがあるか否かについては定かではない。）。

他方、C 講師及び D 氏からは、本研究期間当時、両名は、E 氏の所属については大阪市立大学の非常勤講師であると認識しており、その後、他大学における臨床研究への E 氏の関与が問題として取り沙汰されるようになってから、E 氏が本研究期間当時にノバルティス社の社員であったことを知るに至ったとの説明があった。E 氏について大阪市立大学の非常勤講師と認識していた理由としては、E 氏

からノバルティス社の肩書が記載された名刺を受け取った記憶がないこと、メールでのやり取りの際の E 氏の所属が大阪市立大学と記載されていたこと（ノバルティス社とは記載されていなかったこと）、データを郵便で提供する際の送付先が大阪市立大学であったこと等が挙げられた。

なお、前記第 3・1・(1) [3 頁] のとおり、本委員会では、E 氏に対するヒアリングを実施できなかったことから、この点に関する E 氏の説明を得ることはできなかった。

イ この点に関する本委員会のヒアリングに対し、A 教授は、C 講師及び D 氏と同様、本研究期間当時、E 氏の所属については大阪市立大学の非常勤講師であったと認識しており、その後、他大学における臨床研究への E 氏の関与が問題として取り沙汰されるようになってから、E 氏が本研究期間当時にノバルティス社の社員であったことを知るに至り、メイン論文の掲載誌（Hypertension Research 誌）に対して E 氏の所属に関する訂正記事の掲載を依頼した旨説明した。実際、A 教授から本委員会に提出された E 氏の名刺には、E 氏が大阪市立大学の非常勤講師、武庫川女子大学の非常勤講師、及び藤田保健衛生大学の客員講師であることが表示されており、メールアドレスも個人の一般の商用プロバイダのものであり、ノバルティス社の社員であることを示す表示はない。

また、A 教授の説明によれば、本研究期間当時、A 教授は、E 氏が東京慈恵会医科大学における降圧薬バルサルタンに関する臨床研究（Jikei Heart Study）に協力していることを知っており、E 氏について、循環器系の大規模臨床研究における統計解析の専門家であると認識していたこと、また、ノバルティス社が製造する降圧薬バルサルタンの臨床研究に関与していることから、E 氏がノバルティス社と何らかの面に関わりのある人物ではないかとの程度の認識は有していたことが窺える。

もっとも、E 氏について非常勤講師又は客員講師という非常勤職ではなく、本来の職業・所属について知らないまま、A 教授が C 講師又は D 氏に対して本研究の統計解析に関する相談を E 氏にするようにと助言した可能性があったとすると、この点は不自然であるとの感は拭えない。さらに E 氏が、実際に本研究の主要な統計解析に関与したにもかかわらず、メイン論文について、研究者としての業績となる共著者（author）ではなく、単に acknowledgement に氏名が掲載されているに過ぎないことから、A 教授が E 氏を研究者として認識していたかどうかは疑問となり得る。しかしながら、上述のとおり、A 教授は、本研究の統計解析は C 講師又は D 氏が担当して行っていると認識しており、本研究の統計解析に E 氏がどの程度関与していたのかの具体的認識はなかったと認められる。したがって、これらの点から、A 教授が E 氏がノバルティス社の社員であることを認識していたと判断することはできない。

ウ 上記関係者の説明内容に加え、本委員会が調査した限りでは、A 教授が、E 氏がノバルティス社の社員であることを明確に認識していたことを裏付ける資料や関係者の説明は得られなかった。

以上からすると、本研究期間当時、A 教授において、E 氏がノバルティス社の社員であるとの具体的な認識を有していたとまでは認められない。

## 2 利益相反について

### (1) 検討事項

本研究期間中、千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学は、ノバルティス社から多額の奨学寄附金を受け入れていたが、メイン論文には、利益相反はない旨の記載がなされている。そのため、これが *Hypertension Research* 誌における論文投稿時の利益相反に関するルールに違反し、不正行為に当たるのではないかが問題となる。

また、千葉大学内において A 教授が行っていた上記奨学寄附金の受入れに関する情報開示手続について、これが千葉大学における当時の利益相反に関する規程に違反し、不正行為に当たるのではないかが問題となる。

### (2) 調査の結果判明した事実等

#### ア 奨学寄附金の受入れ状況

本研究が開始された 2002 年 5 月からメイン論文が公表された 2010 年 10 月 7 日までの間、ノバルティス社から千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学に対し、2007 年度から 2009 年度までの 3 年間で 9100 万円の奨学寄附金が支払われていた（なお、ノバルティス社の厚生労働省に対する報告によれば、2002 年度から 2009 年度までの 8 年間に合計 2 億 4600 万円の奨学寄附金が支払われていた。）。

なお、千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学では、当時、ノバルティス社以外の複数の企業から用途を定めない奨学寄附金を受け入れており、これらの奨学寄附金は全て同研究院循環病態医科学が管理する 1 つの口座に保管され、循環病態医科学における、本研究を含む各種の教育・研究の費用として用いられていた。

#### イ *Hypertension Research* 誌における利益相反に関する規程

(ア) メイン論文を投稿した 2010 年当時、*Hypertension Research* 誌においては、投稿ルールを定めた *Guide for Authors* の中で、利益相反に関する規定として、以下の定めがあった。

「Conflicts of interest

In the interests of transparency and to help reviewers assess any potential bias, *Hypertension Research* requires authors of original

research papers to declare any competing commercial interests in relation to the submitted work. Referees are also asked to indicate any potential conflict they might have reviewing a particular paper. 」

(イ) その後、2014年6月に Hypertension Research 誌の Guide for Authors は改訂され、利益相反に関する規定も以下のとおり改訂されて開示を必要とする基準が具体化された。

「Conflicts of interest

In the interests of transparency and to help reviewers assess any potential bias, Hypertension Research requires authors of all submitted papers to declare any conflict of interest (COI) in relation to the submitted work, following the guideline and detailed regulations set by the Japanese Society of Hypertension (JSH) in 2012.

Authors submitting their manuscripts using the journal's online manuscript tracking system are required to make their declaration as part of this process and to specify the competing interests in cases where they exist.

Criteria for COI disclosure

Received 1,000,000yen or more (in one year) for Employment, supervising or advisory position
Given stock or stock options worth 5% or more of the total share, or generating profit of 1,000,000yen or more (in one year).
Received patent royalties or licensing fees of 1,000,000yen or more (in one year)
Received honoraria of 1,000,000yen or more (in one year) for lectures, article contributions or such activities to support promotional activities
Received research funding of 2,000,000yen or more (in one year)
Outside research activities, given travels, gifts or any other benefit worth 50,000yen or more in one year.

If the self-reported COI includes the any of the above listed situation, authors should add COI statement to the end of the manuscript main text, and before the acknowledgement or the list of references. Please note that the disclosure is required only for the relationship that the author had within one year before the date of submission.

Referees are also asked to indicate any potential conflict they might have reviewing a particular paper.

For detailed information in Japanese, please refer to JSH Guideline for managing COI and its detailed regulations. 」

ウ メイン論文における利益相反に関する記載

メイン論文には、利益相反に関し、「The authors declare no conflict of interest.」(訳：著者は利益相反がないことを宣言する。)との記載がある。

#### エ 千葉大学における利益相反に関する規程

本研究期間中、千葉大学において適用されていた利益相反に関する規程としては、以下のものが存在した。

- ① 千葉大学医学部附属病院における臨床研究に係る利益相反ポリシー (2005年9月制定。2008年4月1日一部改正)
- ② 千葉大学医学部附属病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント規程 (2005年12月制定。2008年5月19日一部改正)
- ③ 国立大学法人千葉大学利益相反マネジメントポリシー (2008年3月19日制定)

上記③の利益相反マネジメントポリシー「6.」において「臨床研究は、研究の対象がヒトであることから、より厳密な利益相反マネジメントをする必要があるため、臨床研究に係る利益相反ポリシー及び利益相反マネジメントについては、別に定める。」との規定があり、上記①の利益相反ポリシー及び上記②の利益相反マネジメント規程が、当該定め(いわば特則)に相当するものと思われる。

そして、上記①の利益相反ポリシー及び上記②の利益相反マネジメント規程においては、利益開示が必要とされる行為及び状況として、「1) 経済的利益 株式保有(未公開株を含む)、知的財産、金銭的収入、借入、役務提供等 2) 経営関与 役員、顧問就任等」(上記利益相反ポリシー「3. ポリシーの対象」)との定めがあり、また、「臨床研究に係る利益相反とは、病院における臨床研究に際して、臨床研究実施者等の研究の実施および被験者の人権・生命・安全の保護とに対する責任と、当該臨床研究実施者等が個人的に得る経済的あるいは社会的利益とが衝突・相反する状態をいう。」(上記利益相反マネジメント規程第2条)との定めがあるが、用途を定めない奨学寄附金の取扱いに関する明確な定めは存在しない(なお、この点に関する規定内容は、2005年の制定時の内容と2008年の一部改正後のそれとで異なるところはない)。

#### オ 千葉大学内での利益相反に関する手続の実施状況

C 講師は、本研究の実施に先立ち、「利益相反マネジメント規程に従って『臨床研究に係る利益相反申告書』は提出していたので、規程に定められた利益開示の手順には反していなかったと思う。」と回答している。また、A 教授も、「当時千葉大学で定められた手続があれば必要な手続をしていたと思う。」と回答している。

この点に関し、上記①の利益相反ポリシー及び上記②の利益相反マネジメント規程においては、臨床研究に関して「臨床研究に係る利益相反自己申告書」の作成及び提出が義務付けられていることから、本委員会は、千葉大学に対し、本研究期間中に A 教授が千葉大学に提出した「臨床研究に係る利益相反自己申告書」

の提供を求めた。その結果、本委員会が千葉大学から提供を受けた 2008 年以降の上記申告書の範囲では、A 教授が千葉大学に対して本研究に係る上記申告書である「臨床研究の利益相反に関する自己申告書」を提出していたか否かについては確認ができなかった。

#### カ Hypertension Research 誌において同時期に掲載された論文における利益相反に関する記載状況

本委員会は、メイン論文が Hypertension Research 誌に掲載された年(2011年)に同誌に掲載された全論文について、利益相反に関する記載状況を調査した。

その結果、全論文 182 編中、降圧薬を用いた臨床研究が 20 編であり、そのうち本研究のメイン論文を含めて 13 編が日本人著者による論文であった。そして、メイン論文を除いた 12 編について、COI の記載状況を分析したところ、COI の記載状況が 5 つのパターンに分類できた。その分析結果は以下のとおりである。

- ① 企業もプロモーションに用いた研究であり、Conflict of Interest 欄に COI ありとの記載がされているもの・・・2 編
- ② Conflict of Interest 欄の記載はないが、Acknowledgements 欄で企業からサポートを受けた旨の記載があるもの・・・1 編
- ③ Conflict of Interest 欄に COI なしとの記載がされており、Acknowledgements 欄に企業からのサポートを受けた旨の記載があるもの・・・1 編
- ④ 製薬会社が製造した薬剤が使用されており、Conflict of Interest 欄に COI なしとの記載があり、Acknowledgements 欄に企業に関する記載がないもの・・・5 編
- ⑤ 製薬会社が製造した薬剤が使用されており、Conflict of Interest 欄の記載がなく、Acknowledgements 欄にも企業に関する記載がないもの・・・3 編

なお、メイン論文の記載は、上記④のパターンに該当する。

この結果から、当該臨床研究を当該降圧薬の製薬会社がプロモーションに利用している著名な研究 2 編を除き、残りの 10 編については、利益相反に関する記載がそもそも存在しない、又は本研究のメイン論文と同様に「The authors declare no conflict of interest.」との記載がなされている状況であり、本研究に類似した研究において、当時の COI の記載状況は一定でなかったことが確認された。

#### キ 利益相反に関する当時の A 教授の認識

本研究の実施主体である千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学がノバルティス社から奨学寄附金を受け入れていたことを利益相反として開示すべきであったか否かとの点について、本委員会のヒアリングに対し、A 教授からは、本研究期間当時は、前記第 4・2・(2)・エ [11 頁] の①の利益相反ポリシー及び②の利

益相反マネジメント規程において、用途を定めない奨学寄附金についてどのように取り扱うかの点が明確でなく、また、メイン論文を公表した 2010 年当時の *Hypertension Research* 誌の *Guide for Authors* においても用途を定めない奨学寄附金の開示の要否については明確な定めがなかったため、これらの規程との関係で、ノバルティス社からの奨学寄附金の受入れが、本研究に関する利益相反に該当するとの認識はなかった旨の説明があった。

なお、C 講師からも、本委員会に対し、メイン論文の投稿について、当時の千葉大学における利益相反に関する定め違反したり、*Hypertension Research* 誌における利益相反に関する定め違反したりしたとの認識はない旨の説明があった。

### (3) 本委員会の判断

以上の事実等を前提に、利益相反に関する本委員会の判断は以下のとおりである。

#### ア メイン論文における利益相反に関する記載について

メイン論文を公表した 2010 年当時の *Hypertension Research* 誌の *Guide for Authors* においては、用途を定めない奨学寄附金の取扱いに関して明確な定めはなく、同 *Guide for Authors* の内容から、「用途を定めない奨学寄附金の受領に関しても利益相反として開示すべきであった」との規範を導くことはできないと解される。

むしろ、2014 年に改正された *Guide for Authors* において、奨学寄附金を含む開示基準が具体的に明記されるようになっていることからすれば、2010 年当時においては、用途を定めない奨学寄附金の開示の要否に関し、同誌における具体的な基準・ルールは、一般に認識可能なものとしては存在しなかったものと推認される。

また、実際にも、メイン論文が掲載されたのと同時期に同誌に掲載された、他の降圧薬の臨床研究に係る論文で奨学寄附金に関して COI として開示をしているものは、少数の例外的なものを除き見当たらない。

以上より、メイン論文において、ノバルティス社からの奨学寄附金の受入れを開示しなかったことは、メイン論文投稿時における *Hypertension Research* 誌の *Guide for Authors* の利益相反に関する規定に違反していたものとは認められない。

#### イ 千葉大学における利益相反に関する開示について

千葉大学医学部附属病院における臨床研究に係る利益相反ポリシー、及び千葉大学医学部附属病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント規程においては、用途を定めない奨学寄附金の取扱いについて明確な定めがなく、両規程の内容からは、「用途を定めない奨学寄附金の受領に関しても、利益相反申告において開示すべき」との明確な規範を導くことは困難であるといわざるを得ない。

したがって、本研究期間当時、A 教授が、千葉大学内での利益相反に関する申告

においてノバルティス社からの奨学寄附金の受入れを開示しなかった行為が、上記両規程の定めに違反していたと認めることはできない。

なお、前記第4・1・(2)・ウ [8~9 頁] のとおり、本研究期間当時、A 教授は、E 氏がノバルティス社の社員であると認識していたとは認めがたいから、E 氏が本研究に関与していたことをもって、本研究に対するノバルティス社からの役務提供又は便宜供与があるとの認識を A 教授が有していたと認めることもできない。したがって、本研究期間当時の A 教授に、E 氏の関与について利益相反に関する開示をすべきであったとの評価もなし得ない。

### 3 データの信頼性及び統計解析方法の妥当性について

#### (1) 検討事項

千葉大学最終報告では、本研究の成果であるメイン論文におけるデータの信頼性及び統計解析方法の妥当性に関し、多岐にわたる事項が問題として指摘されている。

この点について、前記第1・1 [1~2 頁] のとおり、本委員会の目的は、A 教授が東京大学の教員として教育研究という職務を適切に遂行しない蓋然性が推認されるような不正行為が過去に存在したのか否かを調査することであり、A 教授がかつて所属した千葉大学における不正行為の有無それ自体、すなわち、千葉大学最終報告における調査結果の当否それ自体を明らかにすることではない。しかしながら、本研究に関するデータ等の資料へのアクセスや調査権限に自ずと限界のある本委員会が、上記観点における不正行為の有無の調査・検討を行う上では、本研究に関する本来の調査権者によってなされた千葉大学最終報告の記述内容を一定程度、前提とせざるを得ないところであり、千葉大学最終報告において問題点として指摘された事項について、本委員会としてあらためて検討・評価を加えることが直截的でもあると判断した。

そこで、本委員会では、千葉大学最終報告においてデータの信頼性及び統計解析方法の妥当性に問題があるとして指摘された事項について、A 教授に上記観点での不正行為（東京大学の教員として教育研究という職務を適切に遂行しない蓋然性を推認させる不正行為）と評価すべき行為があったか否か、具体的には、A 教授に、本研究期間当時、千葉大学における臨床研究に関する規程等のルール又は臨床研究の実施方法におけるルールへの違反があったかとの観点から調査・検討を行った。

以下、「データの信頼性」と「統計解析方法の妥当性」とに分けて、本委員会による調査・検討の結果を述べる。なお、かかる調査・検討の前提として、本研究を開始するに先立ち、2002年に千葉大学において実施が承認された本研究のプロトコールの内容は、重要な考慮要素となると考えられることから、以下では、まず千葉大学において承認された本研究のプロトコールに関する本委員会の調査結果を述べた上で、続けて、千葉大学最終報告において問題とされた「データの信頼性」及び「統

計解析方法の妥当性」についての本委員会の調査・検討結果を述べることとする。

## (2) 千葉大学において承認された本研究のプロトコールの内容

前記第2・1 [2~3頁] のとおり、千葉大学において2002年5月13日に承認された本研究の実施計画の内容は、2002年4月17日付倫理審査申請書に添付されたプロトコールに記載されたとおりであり、このうち、本委員会による調査との関係で特筆すべき事項として以下の点が挙げられる。なお、本研究のプロトコールは2005年3月3日付で改訂がなされたが、以下に挙げた事項については、②以外には内容の変更はない。

- ① プライマリーエンドポイント（主要評価項目）は心血管系のイベント発生とされており、セカンダリーエンドポイント（副次評価項目）は、心肥大の退縮効果及び心機能に及ぼす影響、血圧の日内変動、心臓交感神経機能、及び腎保護作用とされていること。特に血圧につき、副次評価項目として「日内変動」が取り上げられているのみであること。

- ② 調査のデザインは無作為オープン試験であり、心肥大に対してのみ結果遮断（PROBE）法を用いるとしていること。

投薬方法について、血圧値は4週ごと評価を行い、調査期間を通じて降圧目標値（原則として135mmHg/85mmHg未満）にて一定にコントロールすること。また、降圧目標値に対して降圧不十分の場合には、バルサルタンやアムロジピンとは作用機序の異なる薬剤の追加投与を行うこと。

すなわち、1段階目にバルサルタン又はアムロジピンを投薬し、2段階目に各降圧薬の増量、3段階目に $\alpha$ 遮断薬・ $\beta$ 遮断薬・利尿剤の併用、4段階目にACE-I、最終段階にはバルサルタン群では対照薬（アムロジピン）と同種のCa拮抗薬、アムロジピン群では試験薬（バルサルタン）と同種のARBの併用が認められ、調査期間中、医師が血圧値を一定にコントロールする設計になっていること（図1及び2参照）。

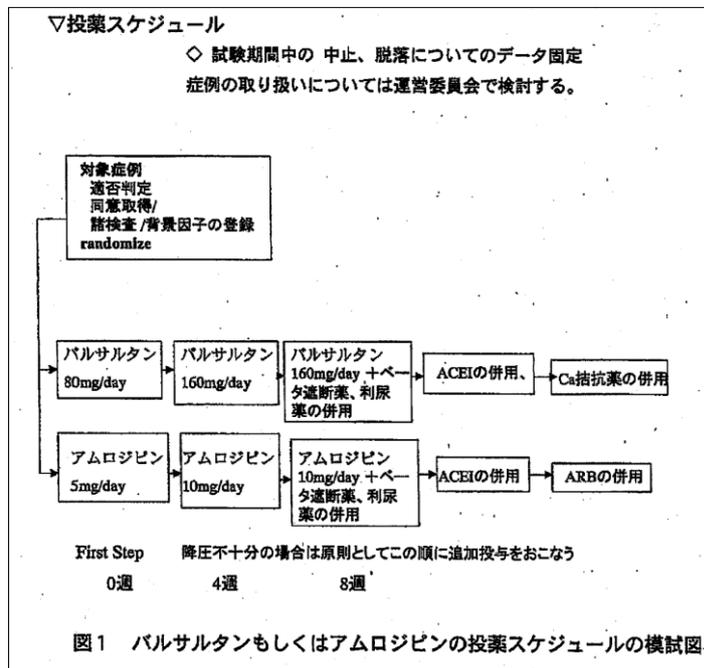
また、6か月後のクロスオーバーが認められるデザインになっていること。

- ③ 解析については、「解析可能な症例を集計し分散分析、多変量解析法、生命予後解析法などにより各評価項目および背景因子を解析する。」とあるのみであること。また、中間検討を行うとあるが、イベント発生頻度等を考慮した中間検討というだけで具体的な統計的方法について一切の記述がないこと。なお、中止・脱落したデータの取扱いについては、「原則としてintension to treatの概念で解析に入れることにする」とされていること。

- ④ 統計解析及びデータ管理についての責任者や具体的方法についての記載がなく、また、調査実施者として「千葉大学医学研究院循環病態医科学」とあるのみで、具体的な調査実施者についての記載がないこと。

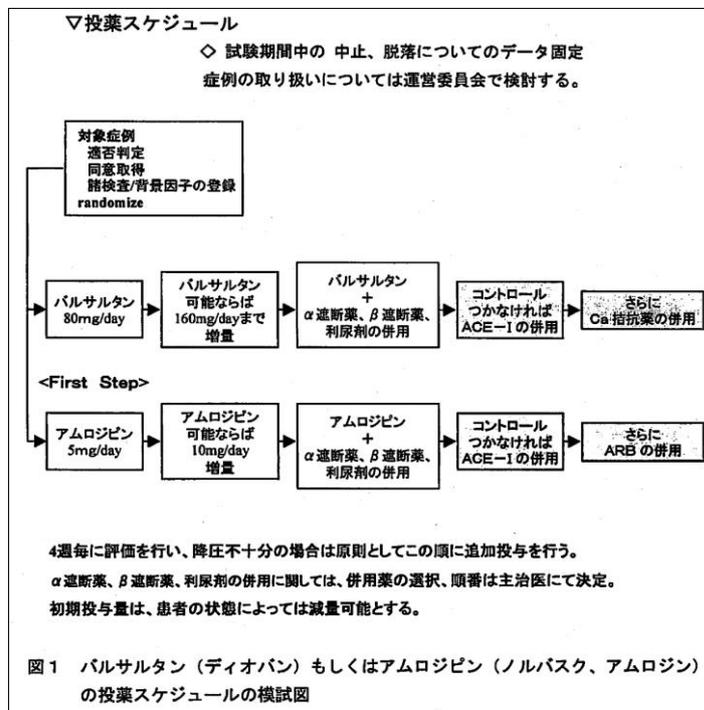
⑤ 遵守すべき倫理的事項についての記述がないこと。

【図1 2002年4月17日付倫理審査申請書に添付されたプロトコール】



(引用元: 千葉大学大学院医学研究部 (研究院) 長宛 倫理審査申請書添付書類)

【図2 2005年3月3日付改訂版のプロトコール】



(引用元: 研究計画書「Valsartan Amlodipine Randomized Trial(VART) 高血圧症例における  
心血管系疾患の予防効果に関する調査 平成17年3月3日改訂版」)

### (3) 「データの信頼性」に関する本委員会の調査・検討結果

#### ア 本委員会の調査状況及びこれを踏まえた検討作業

本委員会は、千葉大学最終報告において「データの信頼性」に問題があると指摘された事項について調査を行うため、千葉大学に対して本研究に係る症例データの提供を求めるとともに、関係者に対しても関連データの提供を求めた。

しかしながら、前記第3・1・(2) [3~4 頁] のとおり、千葉大学からは原資料（カルテデータ 108 例）を含むデータ関連資料の提供が受けられず、また、関係者から提供を受けた症例データについては、いつの時点における、いかなる加工が加えられたデータであるかの特定ができなかった。

上記のように、検討の対象とすべきデータの提供を十分に受けることができないという制約下に置かれたため、本委員会においては、千葉大学最終報告において問題点として指摘されている事項のうち、「データの信頼性」に関する事項について、具体的なデータを基にした個別具体的な調査・検討を行うことはできなかった。

もっとも、このような具体的なデータに基づく調査・検討を不可能ならしめた原因である本研究のデータ管理及び原資料の廃棄の点について、また、事柄の重大性に鑑み、千葉大学最終報告において「データ改ざんの可能性」として指摘されている点について、それぞれ、本委員会が入手できた資料等の範囲において独自に検討を加えた。また、関連する問題点として、本研究におけるイベント評価委員会及び効果・安全性評価委員会の各委員のうち 1 名が被験者の担当医であった点についても、本委員会としての独自の検討を行った。

以下、これらの点について、順に本委員会としての評価を述べることとする。

#### イ データ管理及び原資料の廃棄の可否

##### (ア) データ管理について

上述のとおり、本委員会が関係者から提供を受けた本研究の症例データは、いつの時点における、いかなる加工が加えられたデータであるのかが特定できない状態で保存されており、この点に関して関係者から納得のいく説明も得られなかった。

本来、臨床研究においては、GCP（Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）のような国際水準であればデータの修正履歴が監査証跡等によりデータベースに残されるべきであるが、関係者から提供されたデータを見る限りそのような履歴は残されておらず、かつ主要評価項目について解析したメイン論文の Figure3 及び Table5 を作成するための解析用データも保存されておらず、研究者自らデータの正確性を示す機会を逸しており、かかるデータの管理方法は適切でなかったといわざるを得ない。

もっとも、前記第4・3・(2) [15~16 頁] のとおり、そもそも、千葉大学

で承認された本研究のプロトコールにおいては、データ管理に関して責任者やその具体的方法について何ら定めがなく、同プロトコールを承認した本研究開始当時の千葉大学において、臨床研究に係るデータの管理（管理方法、保存期間等）についての具体的なルールは存在しなかったものと推測される。また、前記第4・1・(1)・イ [6~7頁] のとおり、A教授は、本研究の実施責任者として、研究の進捗報告を受け、また、重要な意思決定に関して指示をする立場にあった一方、本研究を進める上での実務作業には関与していなかったものと認められ、データ管理の具体的な作業についても同様に関与していなかったものと認められる。

以上からすると、本研究に係るデータの管理について、本研究期間当時、A教授に不正行為と評価すべき行為があったとは認められない。

#### (イ) 原資料の廃棄について

本研究に係る症例データの原資料であるCRF等は、当該原資料を保管していた会議室を他の部署に明け渡すことを理由に、2011年4月に全て廃棄されており、このような原資料の廃棄を行ったことの当否が問題となり得る。

しかし、上述のとおり、千葉大学においては、本研究開始当時、臨床研究に係るデータの管理（管理方法、保存期間等）についての具体的なルールは存在しなかったものと推測される。千葉大学最終報告においても、資料廃棄について「このようなことが再発しないように、研究関係者に厳重注意すると共に、資料保存等に関する学内規程等の整備を（委員会が）千葉大学に強く要望する」とされているところである。

また、CRF等が廃棄されることになった2011年4月の時点では、A教授は既に千葉大学を退職しており、千葉大学が管理処分権限を有する本研究に係る資料の管理に関して、発言し得る立場になかったものと考えられる。

したがって、CRF等の廃棄に関しては、現在の臨床研究の水準に照らして見た場合のその適切・不適切の問題は別論として、これをもって本研究期間当時におけるA教授の不正行為と評価すべきものとは認められない。

#### ウ データ改ざんの可能性

メイン論文に使用されたデータの改ざんの可能性に関しては、本委員会の調査により判明したメイン論文における解析対象集団及び主要評価項目の症例数、並びに、千葉大学最終報告において指摘されている副次評価項目に関する脱落率について評価を行った。

#### (ア) 解析対象集団及び主要評価項目の症例数について

メイン論文においては、Figure1において解析対象集団としてバルサルタンに割り付けられた510例、及びアムロジピンに割り付けられた511例について、同意撤回（バルサルタン群15例、アムロジピン群11例）や追跡不能（バルサ

ルタン群 11 例、アムロジピン群 5 例) があるものの、利用可能な **Intention to treat** 解析対象例としてはそれぞれ 510 例、511 例とされている。これら同意撤回や追跡不能の 42 例の患者は、来院のあった時点、あるいは研究開始前に遡っての同意撤回でなければ同意撤回前までのデータを用いることができる。一方で、関係者提供のデータ及び千葉大学最終報告では、これら 42 例とは別に主要評価項目について 37 例の欠損があり、同関係者も観察期間がマイナスになるものも含めて研究事務局からの問合せに回答がなく最終観察日が不明であった患者のデータがあったことを認めている。これら 37 例について、メイン論文では説明がないまま、イベントの有無の確認ができなかった患者を含んだままで解析が実施されており、主要評価項目の解析結果である **Figure3** や **Table5** の解析対象集団の症例数とも異なっている。この点について当該関係者は、E 氏が最終的な解析を実施し、その後データを削除したと述べるのみで、他に合理的な説明も得られていない。

次いで、本研究の被験者の登録期間は 2002 年 7 月から 2006 年 2 月までとされ、観察終了は 2009 年 3 月とされており、最短の観察期間は 3 年程度となる。また、メイン論文によれば、観察期間は平均 3.4 年 (中央値 3.31 年) とされており、千葉大学最終報告も一致したとされている。しかし、これは **Figure3** を再現できない関係者提供のデータに基づき主要評価項目についてイベント発生までの時間から計算したものである。

この点に関し、メイン論文の **Figure3** の **Number at risk** を見ると、0 か月時点での症例数がバルサルタン群 510 例・アムロジピン群 511 例であるため、それぞれの半数である 255 例を下回る時点が中央値になるが、48 か月時点でもバルサルタン群 328 例・アムロジピン群 338 例となっていることから、中央値は 48 か月 (4 年) 以降ということになる。しかし、このようにして **Figure3** から想定される中央値は、メイン論文における観察期間平均 3.4 年をはるかに上回る値であり、上述のとおり本研究の最短の観察期間が 3 年程度であることからすると、**Figure3** の **Number at risk** の数値はあり得ない数値というほかない。

このように、本委員会が行った調査の範囲においても、メイン論文の図表に用いられたデータには、千葉大学最終報告が指摘する以外の問題点が存在することが確認され、データの信頼性を担保するための適切なデータ管理がなされていないことは否定できない。

もっとも、これらの問題点は、いずれも、結果として、アムロジピンに対してバルサルタンの効果を優位に見せるものではないと考えられる。したがって、上記問題点のみをもって、メイン論文に用いられたデータが、バルサルタンに有利な結論を導く意図をもって改ざんされたものであることを認めることは困難であると思われる。

(イ) 副次評価項目に関する脱落率について

- a 千葉大学最終報告が引用する 2014 年 7 月 15 日付 VART 追加統計解析報告書（以下、「追加解析報告書」という。）において、副次評価項目データの脱落率が 60～80%と異常に高いとの指摘がなされている。
- b しかし、本研究のプロトコールにおいては、前記・第 4・3・(2) [15～16 頁] の①記載のとおり、被験者データは主要評価項目と副次評価項目とに分類され、副次評価項目の特殊検査（心エコーや核医学検査等）について「可能な施設のみ」（2005 年 3 月 3 日付改訂版では「※主治医が検査の必要性を判断し実施」との記載も追加されている。）との記載があることや、関係者の説明によれば、副次評価項目に関するデータについては、全ての被験者から取得することは当初から想定されていなかったものと認められる。
- c さらに、本委員会は、関係者から入手した本研究の臨床検査結果が記載されたデータセットを用いて、診療継続率の算出を行い、脱落率に関する検討を行った。

下記の表 1 は、症例数（N 値）と、診療継続率（%）を示したものである。診療継続率とは、それぞれの時期に血圧測定値が入力されていなくても、その後受診して血圧測定値が入力されている場合には、それまで治療を継続しているとして継続率を計算した症例数の 0 か月の症例数に対する割合である。

バルサルタン群（Val 群）の場合、登録日からの期間が 6、12、18、24、30 及び 36 か月と長くなるにつれ、診療継続率が 100.0、76.7、69.6、63.3、61.4、53.7 及び 53.7%と減少しており、アムロジピン群（Aml 群）でも同様の傾向が見られる。診療継続率の低下は被験者数の減少を意味するため、必然的に被験者から得られる診療データの絶対数は減少する。

また、千葉大学最終報告において、「副次項目データの脱落率が 60%～80%」との記載があるが、この記載は、診療が継続されていた被験者からの副次評価項目データの取得率が 20%～40%であることを意味する。これは検査が行われずデータが欠損しているのであり、診療及び試験が継続されているのであれば「脱落」という言葉を用いるのは誤解を招き適切でないと思われる。24 か月から 36 か月の診療継続率が 53.7～65.6%であることと（下記表 1）、副次評価項目に関するデータについては、全ての被験者から取得することは当初から想定されていなかったとの評価とを併せ鑑みれば、データの取得率が 20%～40%であること、すなわち、欠損率が 60%～80%である事実をもって、本研究の試験結果に対する科学的信頼性が低いという評価を導くことはできない。

なお、36 か月後の継続率が 50%～60%と他の国内外の高血圧患者を対象とした臨床試験に比べ低値であった原因について、A 教授及び D 氏より、本研

究における被験者の調査期間は、当初、「投薬後 2 年」とされていたが、研究実施過程で「投薬後 3 年」に延長され、被験者が来院しなくなっても参加を強制するわけにいかなかったとの説明がなされた。このような関係者の説明は、本委員会が入手したプロトコル（2005 年 3 月 3 日改訂版）の記載と合致し、かつ、欠損率の値についての理由として了解し得るものであることが確認された。

- d これらからすると、追加解析報告書が指摘する脱落率は、臨床研究でいわれる「脱落率」というよりも「欠損値」と呼ぶべきものであり、冒頭に述べた脱落率の数値が異常に高いとまではいえない。そうすると、副次評価項目が評価された症例数（N 値）をメイン論文において記載しなかった点は適切とはいえないものの、これがバルサルタンに有利な結論を導く意図でなされたことと考えることは困難である。

	登録日からの期間(月)	0	6	12	18	24	30	36
Val 群	症例数(N 値)	510	391	355	323	313	274	274
	診療継続率(%)	100.0	76.7	69.6	63.3	61.4	53.7	53.7
Aml 群	症例数(N 値)	511	404	382	347	335	307	298
	診療継続率(%)	100.0	79.1	74.8	67.9	65.6	60.1	58.3

#### (ウ) 小括

以上により、本委員会において調査した限りにおいては、本研究において、バルサルタンに有利な結論を導く意図で論文の記載がなされたとまで認めることはできないと判断する。

これに加えて、上述のとおり、A 教授自らは、データ管理を含む本研究の具体的な作業には関与していなかったものと認められることからすれば、この点に関し、A 教授に不正行為と評価すべき行為があったとは認められない。

#### エ 評価委員の選定方法の当否

##### (ア) イベント評価委員について

本研究では、PROBE 法を採用しているにもかかわらず（ただし、心肥大に対してのみ）、イベント評価委員会の委員のうち 1 名が被験者の担当医であったことが判明している。

この点に関し、被験者の割り付け及びイベントの内容を知っている当該担当医がイベント評価委員としてエンドポイントの評価を行う立場にあったことは不適切であった。

もつとも、関係者の説明からすると、本研究期間当時においては、A 教授のみならず、B 講師、C 講師及び D 氏ら実施担当者においても、被験者の担当医がイベント評価委員会の委員を兼任していることについて認識していなかったと認められ、本研究の関係者が何らかの意図をもって当該担当医をイベント評価委員に選任したものとは認められない。また、当該担当医にかかる被験者は 3 名と僅かであり、当該担当医による当該被験者のエンドポイントの評価いかんによって結果が変わっていたものとも認められない。

したがって、この点をもって本研究期間当時における A 教授の不正行為と評価すべきものとは認められない。

#### (イ) 効果・安全性評価委員について

次いで、本研究では、効果・安全性評価委員会の委員のうち 1 名が被験者の担当医であったことが判明している。

この点に関し、独立性が求められる効果・安全性評価委員会については、本来、臨床研究の研究計画書においてその設置及び構成が明記されるべきであり、本研究において被験者の担当医が同委員に選任されたことは不適切であったというほかない。

しかしながら、本研究のプロトコールには効果・安全性評価委員会に関する記載は一切ないものの、千葉大学においてはかかる内容のプロトコールが承認されており、少なくとも本研究が開始された 2002 年当時の千葉大学においては、効果・安全性評価委員会の構成員の選定方法に関して具体的なルールは定まっていなかったものと推測される。また、関係者の説明によれば、効果・安全性評価委員と担当医の兼任に関しても、本研究期間当時、A 教授のみならず実施担当者らには兼任についての十分な認識はなかったものと認められる。また、結果的にではあるが、効果・安全性評価委員会は一度も開催されなかったため、被験者の担当医が同委員を兼任したことによる本研究結果へ影響は生じなかったと認められる。

以上からすれば、この点をもって本研究期間当時における A 教授の不正行為と評価すべきものとは認められない。

#### (4) 「統計解析方法の妥当性」に関する本委員会の調査・検討結果

本項においては、千葉大学最終報告において「統計解析方法の妥当性」として指摘される点について、その指摘内容それ自体の妥当性の観点、及び、A 教授による不正行為の有無との観点から、順次、本委員会の判断を述べることとする。

##### ア 千葉大学最終報告における指摘内容それ自体に対する評価

本研究は、降圧薬を用いた試験であり、特に血圧の変動についても注目がされているが、通常、血圧を評価項目とするランダム化比較試験においては、薬剤に

関してダブルブラインドとした上で、血圧値についても医師、被験者ともに試験期間中にブラインドとされていることが最も厳密に要請される。

さらに、統計的な解析方法として欠損値についての影響を調べることも重要であることは ICH e9 (臨床試験のための統計的原則) にも述べられている。ただし、その方法は 1 つの解析方法で十分というわけではなく、いくつかの方法で感度分析をすることが必要である。

千葉大学最終報告が引用する追加解析報告書にあるように、統計の専門家にとっては、経時データの解析は個人の相関を考慮した分散分析により評価することが最も一般的であり、欠損値の影響も補完をしない場合と、従来から多用されてきた LOCF (last observation carried forward) が知られていた。さらに近年は MMRM (mixed-effect models for repeated measures) の利用が増えてきている。

したがって、追加解析報告書は、現時点における試験統計家の知識レベルで解析した報告書であり、統計的な観点から、解析は科学的にこのようにすべきという内容であるという点においては、妥当な内容といえる。

#### イ 不正行為があったか否かとの観点からの評価

しかしながら、本研究のプロトコールは、前記第 4・3・(2) [15~16 頁] の①から④までに挙げた点において、追加解析報告書がその検討の前提とする点と異なっている。

そして、千葉大学自らが本研究のプロトコールを承認した事実に鑑みれば、本研究当時における、本研究の統計解析方法の妥当性を検討する場合に、同プロトコールの同前記の①から④までの事項と異なる前提を採用することは妥当でない。

また、上述した LOCF、MMRM 等の統計解析方法については、本研究が始まった 2002 年当時、また、メイン論文が公表された 2010 年当時、治験や特定の疾患以外の分野ではそれほど馴染みがなく、せいぜい最小二乗平均を推定する程度であったとも思われる。

加えて、統計解析は医療行為と異なり国家資格を必要とせず、解析ソフトを用いれば誰でも解析可能であることを併せ考えると、血圧の変動について統計学的に最適な解析方法が用いられるべきか否かとの点は、論文の内容を前提に読者や研究者によって議論されるべきことであり、不正行為という範疇に含めて考えることには無理があるといえる。

したがって、千葉大学最終報告において問題点として指摘されている事項のうち、「統計解析方法の妥当性」に関する事項について、本研究期間当時、A 教授に不正行為と評価されるべき行為があったとは認められない。

#### (5) 付言事項

なお、付言するに、本研究のプロトコールには、前記第 4・3・(2) [15~16

頁]の⑤で指摘したように倫理的事項について記載がない。これは本研究を開始した当時のヘルシンキ宣言(2000年のエジンバラ改訂)における「研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。」旨の内容に反するものである。

また、同前記の④は、同宣言の「ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。」旨の内容にも合致していない。このような研究実施体制を十分に確かめることなしに、当時の千葉大学において本研究のプロトコールが承認された事実からすれば、本研究開始当時の状況を前提に、本研究が実施されることについて「不正」と評価することには無理があるといわざるを得ない。

一方で、ヘルシンキ宣言は、臨床研究の結果を公表することも求めており、このため、たとえ研究の解析方法や解析結果等に問題があったとしても、これを公表し、その存在と内容を一般に知らしめることが必要とされていた。したがってメイン論文が発表されたことは、ヘルシンキ宣言に従ったものである。本研究の解析方法や解析結果等について、当時の研究者及び大学が臨床研究の方法論について十分な理解がなかったことは、それ自体として反省されるべきであるが、この点については、解析結果の臨床的解釈や解析方法についての議論を深め、また、かかる反省を踏まえた今後の臨床研究の高度化として議論されるべき事柄であると考えらる。

## 第5 結論

以上のとおり、本委員会が行った調査の範囲においては、本研究に関し、A教授について、東京大学の教員として教育研究という職務を適切に遂行しない蓋然性を推認させる不正行為があったとは認められない。

もっとも、本研究を事後的・客観的に評価した場合、上述のとおり、プロトコールの内容やデータ管理の方法を含む研究実施体制等に問題があったことは否めない。本研究にこのような問題点があったことについては、当時の実施責任者であったA教授においても真摯に受け止められるべきであり、今後、A教授が東京大学において行う臨床研究を含む教育研究において十分に留意されることが望まれる。

なお、この点に関し、東京大学における研究倫理体制の適正及び信頼の確保のための取り組みとして、これまで各種の施策が実施されてきており、下記にその概要を記すとともに、これらの施策にとどまらず、今後も研究倫理体制の適正及び信頼の確保のための不断の改善努力が望まれることを述べて本報告書の結びとする。

記

東京大学は、「東京大学利益相反ポリシー」(2004年2月17日評議会決定)、「東京大学利益相反行為防止規則」(2004年4月1日施行)、及び「東京大学大学院医学系研

究科、医学部及び医学部附属病院利益相反行為防止規則」(2005年5月20日施行)を定め、利益相反委員会や利益相反アドバイザー機関を設置して、利益相反を防止し、対処するための体制を整えてきた。また、東京大学科学研究行動規範委員会規則(2006年4月1日施行)を定め、行動規範に違反する不正行為に対処し、行動規範の遵守を促すための体制を整備してきた。

しかし昨今、東京大学の研究倫理体制への信頼喪失のおそれを看過できない状況が生じたことを受け、積極的に東京大学内で研究倫理意識を醸成する環境の整備が求められてきた。そこで東京大学は、2014年2月から、研究倫理を遵守し研究の信頼性をより一層高めることを目的とした施策を強化してきた。具体的には、i) 臨床研究における倫理の教育、ii) 利益相反の管理体制の強化、iii) 臨床研究ガバナンスの改善と研究不正の防止、及び iv) 透明性・信頼性を担保した臨床研究体制の構築についての施策であり、東京大学本部が各部局の臨床研究実施体制を総括し、教育、利益相反、及び倫理審査など、臨床研究ガバナンス全般に責任を負う体制への改革を図るものである。

以上