

臨床研究「VART study」に関する国立大学法人千葉大学
研究活動の不正行為対策委員会（中間）報告

平成 25 年 12 月 17 日

国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会
委員長 徳久 剛史（理事（研究・国際担当））

目次

(1) 公表論文に基づく VART study の概要	1
(2) 奨学寄附金	4
(3) 千葉大学研究活動の不正行為対策委員会による調査の経緯	4
(4) 千葉大学研究活動の不正行為対策委員会による内部調査の概要	5
(5) 今後の調査予定	1 3
(6) 千葉大学の取組状況	1 4
参考 国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会名簿	1 6

(1) 公表論文に基づく VART study の概要

I VART study の実施計画

1 目的

高血圧治療により降圧効果以外に脳卒中や心筋梗塞、心不全などの心血管イベントの抑制効果がみられることが各種大規模臨床試験により近年明らかになりつつある。現在までの大規模介入試験は殆ど欧米で実施されたものであり、日本人を対象とした十分な検討は少ない。降圧剤のうち本邦で比較的使用頻度の高いカルシウム拮抗剤であるアムロジピンと、アンジオテンシン受容体阻害薬であるバルサルタンは、いずれも十分な降圧効果を示し、臓器保護作用において良好な成績を示すことが明らかになりつつある。本臨床研究の目的は、これら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効な高血圧治療法を検討することにある。

そこで本研究は、高血圧患者の薬物治療として、バルサルタンとアムロジピンを使用した場合、真の治療効果である「心血管イベント」の抑制効果が、バルサルタン群がアムロジピン群と比較し40%上回る(発生が抑制される)という仮説を証明することを目的として実施した。

2 対象患者

新規に高血圧(140/90 mmHg以上)と診断された患者、またはすでに降圧治療を受けている30歳以上の高血圧患者3000例を対象とした。二次性高血圧(原因が明らかな高血圧症)、手術適応のある心臓弁膜症や先天性心疾患、肥大型心筋症、拡張型心筋症、6ヶ月以内に冠動脈カテーテルインターベンション治療かバイパス術を施行、3ヶ月以内に脳卒中を発症、重症の腎機能障害、は除外した。

3 治療スケジュール

バルサルタン群ではバルサルタンを80mg/日から開始し、降圧目標(140/90 mmHg未満)に達しない場合は160mg/日まで増量した。アムロジピン群ではアムロジピンを5mg/日から開始し、降圧目標に達しない場合は10mg/日まで増量した。両群とも増量後も降圧不十分な場合は、 α 遮断薬、 β 遮断薬、または利尿薬等を必要に応じて追加した。研究開始時に治療を受けていた場合は、降圧薬の中止期間を設けずにバルサルタンまたはアムロジピンに変更した。

4 研究デザイン

PROBE (prospective, randomized, open-labeled, blinded-endpoint) 法

5 評価項目

主要評価項目(一次エンドポイント)は、全死亡、突然死、脳血管イベント(脳卒中、一過性脳虚血発作)、心イベント(急性心筋梗塞、狭心症、心不全の悪化)、血管イベント(解離性大動脈瘤、下肢動脈閉塞症)、腎イベント(血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植)、の複合イベントとした。

副次評価項目（二次エンドポイント）は、以下の5項目とした。

- (1) 心左室重量係数とその変化量（心左室肥大）
- (2) 血清ノルエピネフリン濃度の変化率
- (3) 心縦隔比の変化率（MIBG 心筋シンチグラム）（心交感神経活動）
- (4) 尿中アルブミンクレアチニン比の変化率（腎機能）
- (5) 糖尿病新規発症頻度

6 割り付け

最小化法による無作為割り付け

7 実施医療機関

千葉県内を中心とする医療機関による多施設共同試験

8 実施の経緯

千葉大学医学研究院倫理委員会答申教授会承認	2002年5月13日
最初の症例登録	2002年7月2日
最後の症例登録	2007年9月20日
データロック日	2009年7月27日

9 実施体制

VART study 事務局（事務局）：本学医学部附属病院（附属病院）内の循環器内科カンファレンスルーム（オートロック付き）

事務局メンバー：本学医学研究院循環病態医科学や附属病院循環器内科所属の医師と事務員

データ管理：事務局メンバー専用の ID、パスワード

患者割り付けシステム：UMIN の INDICE システム

患者データ入力システム：外部企業に依頼した入力システム

運営委員（Steering committee）：事務局のメンバー（8名）

イベント評価委員会：本学以外の医師（4名）がメンバー、開催；学外で2回（2006年9月28日、2008年11月20日）

効果・安全性評価委員会：本学以外の医師（3名）がメンバー、開催；なし

データ解析：事務局メンバー

II 研究結果

1 組み入れ被験者

バルサルタン群（510例）とアムロジピン群（511例）合計1021例（予定症例数の約1/3）

2 登録時の患者背景

年齢、性別、ボディーマスインデックス、既往症、薬物治療（降圧薬、高脂血症治療薬、糖尿病薬、抗凝固薬）歴の有無等で2群間に大きな差は見られなかった。

3 研究期間中の血圧推移

バルサルタン群（開始時 158±19/93±13 mmHg、終了時 135±13/80±1 mmHg）、アムロジピン群（開始時 158±18/94±13 mmHg、終了時 135±14/80±10 mmHg）、と両群ともに十分かつ同等の降圧効果を示した。

4 評価項目

一次エンドポイント

- (1) 複合イベント発生数は、バルサルタン群で21例（4.1%）、アムロジピン群で21例（4.1%）であった。
- (2) 2群間に有意差を認めず（ハザード比 1.0、P=0.843）、本研究計画立案時の仮説を検証できなかった。
つまり、本研究においてはバルサルタン群とアムロジピン群のいずれにおいても同等の治療効果であり、バルサルタン群がより良い治療（生命予後）効果を示すことを証明しえなかったとの結論となった。

二次エンドポイント

- (1) 心左室重量係数とその変化量（心左室肥大）：バルサルタン群でアムロジピン群に比し有意に低下した。
- (2) 血清ノルエピネフリン濃度の変化率：バルサルタン群でアムロジピン群に比し有意に低下した。
- (3) 心縦隔比の変化率（MIBG 心筋シンチグラム）（心交感神経活動）：バルサルタン群でアムロジピン群に比し有意に上昇した。
- (4) 尿中アルブミンクレアチニン比の変化率（腎機能）：バルサルタン群でアムロジピン群に比し有意に改善した。
- (5) 糖尿病新規発症頻度：バルサルタン群とアムロジピン群間で有意差は見られなかった。

つまり、本研究においてはバルサルタン群の方がアムロジピン群に比して、一次エンドポイントとした生命予後の改善効果が大きいという結論には至らなかった。しかし、二次エンドポイントとした心左室肥大の抑制、血清ノルエピネフリン濃度の変化の抑制、心交感神経活動の活性化、腎機能保護に関して、これらの臨床検査を行い得た症例においては、バルサルタン群の方がアムロジピン群に比してより良い治療効果が見られた。しかしながら糖尿病の発症頻度は両群で差は見られなかったとの結論となった。

5 研究成果の公表

論文名、雑誌名と受理された日時

Effects of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial.

Hypertension Research 2011; 34:62-69.

論文受付：2010年6月7日、受理：2010年7月1日、公表：2010年10月7日

(2) 奨学寄附金

医学部における外部資金の受け入れ記録では、ノバルティスファーマ株式会社から2007年度～2009年度の3年間で9,100万円が千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学への奨学寄附金として記録されていた。

※ノバルティスファーマ株式会社は2002年度から2009年度(小室一成教授が大阪大学へ異動する)までの8年間に、2億4,600万円の奨学寄附を行ったと厚生労働省の高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会において報告している。

(3) 千葉大学研究活動の不正行為対策委員会による調査の経緯

2013. 5. 17 千葉大学研究活動の不正行為対策委員会の設置

2013. 5. 23 予備調査委員会(第1回)の開催

2013. 6. 3 予備調査委員会(第2回)の開催

2013. 6. 20 第1回千葉大学研究活動の不正行為対策委員会

内部調査を開始するとともに、第三者機関に調査依頼することを決定

2013. 7. 8 症例データとカルテの照合に関する内部調査を開始

2013. 7. 12 関係者から論文に関する事情の聴きとりを開始

2013. 8. 9 **【厚生労働省 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会】**

千葉大学の内部調査状況を報告

2013. 8. 27 第2回千葉大学研究活動の不正行為対策委員会

外部調査の委託機関(第三者機関)を決定

2013. 9. 30 第3回千葉大学研究活動の不正行為対策委員会

本臨床研究の責任者(責任者)等からの意見聴取

2013. 12. 3 第4回千葉大学研究活動の不正行為対策委員会

これまでの内部調査結果に関する中間報告の作成

(4) 千葉大学研究活動の不正行為対策委員会による内部調査の概要

本研究に関する論文におけるデータ改ざんなど不正行為の有無に関しては、最終的には第三者機関による調査結果を待つ必要があるが、第三者機関による調査結果が明らかにされるには時間がかかると判断されたため、2013年6月20日の第1回千葉大学研究活動の不正行為対策委員会の決定を受け、徳久剛史不正行為対策委員会委員長、横須賀収医学研究院長等による内部調査を開始し、症例データベースの中で附属病院の症例データ（論文データ）と患者カルテデータ（カルテデータ）との比較検証を行った。

また、同時に徳久委員長、横須賀医学研究院長、医学部事務長等により、本論文の作成に携わった者に、各種委員会の開催状況、議事録の有無、データ管理体制、イベント、有害事象、中止・脱落などのデータの保管状況、各種データファイルに関して、およびノバルティスファーマ株式会社元社員S氏との関わりに関する認知の有無などに関して、事情聴取とともにアンケート調査を実施した。

I 論文データとカルテデータとの比較検証

論文に使用された症例データベースにおける附属病院の患者109名分の中から108名の患者カルテを特定した。残り1名分は、症例データベースに、ID番号は登録してあるが、該当するカルテを発見できず、患者を特定できなかった。なお、その症例に関するデータベースにおけるデータは登録時の性別、年齢、生年月日と登録当日の血圧データのみの記載であった。

1 一次エンドポイントに関して

イベントの発生数

	論文データ	カルテデータ
A バルサルタン群		
脳卒中	1件	2件 ※
心不全	2件	1件 ※
血清クレアチニン2倍	1件	1件
計	4件	4件
B アムロジピン群		
脳卒中	3件	3件
心不全	1件	1件
計	4件	4件

※脳卒中と心不全にて1例ずつの違いが見られたのは、検証すると1名の患者で心不全にて入院され、最終的に脳卒中にて死亡した症例に関して論文データでは心不全にカウントされていたが、カルテデータでは脳卒中にカウントしたことによると見られる。

また、バルサルタン群において、検査追跡期間を過ぎた46ヶ月に脳卒中を起こした1例がみられたが、経過観察期間である36ヶ月を経過した後であったために、イベントとカウントしなかった。

以上の結果より、イベント合計数に関して、論文データとカルテデータとに相違は見られなかったと判断した。

降圧効果

今回照合し得た 108 例の全件数 1512 件中、65 件 (4.3% ; バルサルタン群 33 件、アムロジピン群 32 件) において論文データとカルテデータとに相違が見られた。論文データとカルテデータを解析した結果、カルテデータの結果ではバルサルタン群で開始時 $148.9 \pm 20.7 / 88.2 \pm 13.4$ mmHg、終了時 $132.1 \pm 16.6 / 75.5 \pm 8.1$ mmHg、アムロジピン群で開始時 $147.3 \pm 15.2 / 87.1 \pm 10.8$ mmHg、終了時 $133.4 \pm 17.3 / 76.9 \pm 10.7$ mmHg となり、論文データの結果 (バルサルタン群 ; 開始時 $147.6 \pm 20.1 / 87.8 \pm 12.8$ mmHg、終了時 $132.6 \pm 15.4 / 75.5 \pm 8.1$ mmHg、アムロジピン群 ; 開始時 $147.2 \pm 14.8 / 87.3 \pm 11.7$ mmHg、終了時 $133.0 \pm 17.6 / 76.9 \pm 10.5$ mmHg) との間に大きな違いは見られなかった。また、論文データとカルテデータとの相違箇所についても、バルサルタン群がアムロジピン群より優れている方向への偏りは見られなかった。

2 二次エンドポイントに関して

二次エンドポイントの4つの項目に関して、今回調査したカルテデータと症例データベース（症例論文データ）における論文データとの間に相違が見られた症例データベースの値をカルテデータの値に置換（カルテ置換データ）して解析した。

(1) 心左室重量係数とその変化量

カルテデータの全件数(281件)の5.0% (14件；バルサルタン群3件、アムロジピン群11件)において論文データとカルテデータとに相違が見られた。

●心左室重量係数

バルサルタン群	ベースライン	12ヶ月	36ヶ月
症例論文データ (g/m ²)	123.0±36.7	119.9±31.2	109.2±35.5
カルテ置換データ (g/m ²)	123.0±36.7	119.9±31.2	109.2±35.5

アムロジピン群	ベースライン	12ヶ月	36ヶ月
症例論文データ (g/m ²)	123.7±35.7	120.7±33.1	121.7±29.9
カルテ置換データ (g/m ²)	123.8±35.6	119.9±34.7	120.4±30.1

●心左室重量係数の変化量

バルサルタン群	12ヶ月	36ヶ月
症例論文データ (g/m ²)	-1.9±24.4	-16.6±32.3
カルテ置換データ (g/m ²)	-1.9±24.4	-16.6±32.3

アムロジピン群	12ヶ月	36ヶ月
症例論文データ (g/m ²)	-2.6±27.0	-4.0±31.4
カルテ置換データ (g/m ²)	-3.5±28.4	-5.2±31.8

以上の結果より、症例データベースの値をカルテデータの値に置換えた上での解析結果では、数値において大きな違いは見られなかった。

(2) 血清ノルエピネフリン濃度の変化率

カルテデータの全件数 (278 件) 中の 19 件 (6.8% ; バルサルタン群 3 件、アムロジピン群 16 件) において、論文データとカルテデータとに相違が見られた。

バルサルタン群	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
症例論文データ (%)	-19.1	-10.5	-39.3
カルテ置換データ (%)	-19.1	-9.2	-39.3
アムロジピン群	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
症例論文データ (%)	2.0	-1.5	-0.6
カルテ置換データ (%)	0.8	-1.7	0.0

以上の結果より、症例データベースの値をカルテデータの値に置換えた上での解析結果では、数値において大きな違いは見られなかった。

(3) 心縦隔比の変化率 (MIBG 心筋シンチグラム)

カルテデータの全件数 (101 件) 中の 8 件 (8.0% ; バルサルタン群 2 件、アムロジピン群 6 件) において論文データとカルテデータとに相違が見られた。

バルサルタン群	12 ヶ月	24 ヶ月
症例論文データ (%)	7.3	8.2
カルテ置換データ (%)	7.2	8.2
アムロジピン群	12 ヶ月	24 ヶ月
症例論文データ (%)	1.4	<0.1
カルテ置換データ (%)	2.8	1.6

以上の結果より、症例データベースの値をカルテデータの値に置換えた上での解析結果では、数値において大きな違いは見られなかった。

(4)尿中アルブミンクレアチニン比の変化率

カルテデータの全件数（263 件）中の 20 件（7.6%；バルサルタン群 10 件、アムロジピン群 10 件）において論文データとカルテデータとに相違が見られた。

バルサルタン群	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
症例論文データ (%)	-67.7	-66.6	-59.8
カルテ置換データ (%)	-67.7	-66.2	-59.8
アムロジピン群	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
症例論文データ (%)	39.7	28.4	34.8
カルテ置換データ (%)	38.7	28.7	35.2

以上の結果より、症例データベースの値をカルテデータの値に置換えた上での解析結果では、数値において大きな違いは見られなかった。

(5)糖尿病新規発症頻度

登録時における糖尿病患者数

	論文データ		カルテデータ
バルサルタン群	3 例	→	5 例
アムロジピン群	4 例	→	7 例

*増えた 5 例のうちバルサルタン群 2 例、アムロジピン群 2 例は HbA1C 高値の見落としの可能性はある。残りのアムロジピン群 1 例は、新規発症患者と誤認されていた可能性がある。

糖尿病新規発症数

	論文データ		カルテデータ
バルサルタン群	0 例	→	0 例
アムロジピン群	3 例	→	2 例

*カルテデータで減ったアムロジピン群の 1 例は、登録時の HbA1C 値の記載のない患者であった。この患者は、登録 6 ヶ月後に初めて HbA1C を測定したところ高値だったため新規発症とカウントされたようであるが、実際には登録時から糖尿病を発症していたと思われるので、カルテデータでは除いた。

以上の結果より、症例データベースの値をカルテデータの値に置換えた上での解析結果では、数値において大きな違いは見られなかった。

II 本論文の作成に携わった者への事情聴取とアンケート調査から明らかにされた本臨床研究のきっかけと経緯

1 本臨床研究のきっかけ

責任者である小室教授は、1987年頃から心肥大、心不全の研究をはじめ、世界で初めてアンジオテンシン II が心筋細胞肥大を起こすことを発見し、1989年米国循環器学会で発表した。1990年代後半には、アンジオテンシン II の受容体の欠損マウスを用いて、心不全の発症や血管の傷害にアンジオテンシン II が深く関与することを明らかにした。また、メカニカルストレスがアンジオテンシン II の関与なしに受容体を直接活性化して心肥大を起こしうること、並びに受容体阻害薬の中には、アンジオテンシン II の有無にかかわらず、受容体に結合し、活性を抑制するものが存在することを世界に先駆けて報告した。2000年前後に多くの受容体阻害薬が高血圧治療薬として登場し、世界的にも究極の降圧薬として注目された。そこで小室教授は、マウスを用いた基礎研究で発見したアンジオテンシン II の心不全や血管傷害の発症や心肥大における作用を自ら臨床面でも証明したいと考えた。

2 本臨床研究の経緯

米国留学中に臨床研究を行っていた K 講師（当時）が、帰国後小室教授の下で本臨床研究のプロトコルを作り、研究を開始した。K 講師は、ノバルティスファーマ株式会社元社員 S 氏が研究の支援を申し出たとき、S 氏がノバルティスファーマ株式会社員であることを知っていたため、S 氏が研究に参加することは利益相反に当たると判断し、研究活動には一切関わらせなかった。2002年7月より県内を中心とする 96 施設、110 名の医師からデータを集め始めた。そして、2007年ごろまでは K 講師が独自にデータの解析を行っていた。しかし、K 講師が 2007年に大学を退職して他の医療機関に転出したため、T 講師（当時）が K 講師にかわり本臨床研究を引き継いだ。患者登録期間内に 3000 例の症例数には達しなかった。そして、臨床研究を開始してから 5 年 2 ヶ月経過した（2007年9月）時点で、3000 例に達するのは難しいのではないかと考え、約 1000 例で終了した。その後、2009年7月にデータをロックして、当時大学院生だった N 医師が SPSS ソフトを使って統計解析を行い、論文を作成した。論文は、2010年7月に受理され、2010年10月に公表された。

小室教授及び T 講師は、論文作成時は S 氏がノバルティス社社員であるとの認識がなかったと回答している。

Ⅲ 中間まとめ

千葉大学研究活動の不正行為対策委員会（本委員会）においては、「VART study」での問題点を以下の4点として、これまでの内部調査結果と本委員会における責任者等への質問調査結果を基に、それぞれの問題点に関して中間まとめを行った。

- 1 利益相反
- 2 ノバルティスファーマ株式会社の元社員 S 氏の関与
- 3 Case Report Form (CRF) 等の廃棄
- 4 データ改ざんの可能性

1 利益相反

「VART study」の開始後にノバルティスファーマ株式会社から多額の奨学寄附金を責任者の教室が受領していた。しかし、論文には利益相反はないと記載されていた。そこで、その記載理由を責任者等に質問調査した。

その結果、「VART study」を開始した2002年当時は、まだ利益相反という概念が一般化していなかったことや利益相反委員会も組織されていなかったため、倫理委員会の答申に基づく教授会の承認を得て臨床研究を開始した。また、2011年当時には論文を受理したHypertension Research誌には、論文を受理するにあたり必要とされる利益相反の規程がなかったからという回答を得た。

本委員会は、「VART study」における利益相反に関する開示が必要であったと判断した。そのため、公表論文において利益相反を開示することを求める。その理由として、本学は2008年には利益相反のポリシーを作成し利益相反委員会を設置しており、その時から大学及び医学研究院・附属病院の職員に対して周知し、かつ教育を行ってきており、論文を投稿した2010年には、本臨床研究においても利益相反状況の開示をすることは常識であったと判断するからである。本委員会としては、責任者によるHypertension Research誌における利益相反の取扱いに関する説明内容を踏まえたとしても、「VART study」における利益相反状況に関する開示は当然に行われているべきであり、それが無い現状は論文の記載内容（説明責任）が不十分であると言わざるを得ない。

2 ノバルティスファーマ株式会社の元社員 S 氏の関与

ノバルティスファーマ株式会社の S 氏が、統計解析において関与したことが論文に記載されていた。そこで、この S 氏による関与について責任者等に質問調査した。

その結果、公表論文にはデータ解析を S 氏に依頼したとの記載が見られるが、実際には研究者達自身で解析を行っていたという回答を得た。公表論文への記載理由としては、本臨床研究の研究者達自身での解析結果ではデータ解析の中立性が疑われる可能性があることから、当時類似の研究論文で統計解析を担当したと記載されている大阪市立大学の非常勤講師の S 氏に解析を依頼したと記載したとの回答であった。しかし、実際には S 氏にデータロック後に統計解析に関するアドバイスをしてもらっただけであり、アドバイスの内容も一般的な手法に関したものであり、S 氏はデータの解析には関与していないという回答を得た。

本委員会は、元社員 S 氏の論文作成における関与が解析データの固定（ロック）後であったという回答とデータの内部調査結果を基に、現時点では、データの改ざんなどに結びつく元社員 S 氏の関与は見いだせなかったが、さらに正確性を期すため、第三者機関での調査結果を待つ最終的な結論を出すこととした。

3 CRF 等の廃棄

事務局に保管・管理していた CRF 等の個人情報を含む資料（「ユーザマスタ、データ管理者マスタ、患者属性、検査、VART データ、月毎データ、イベント、有害事象、中止・脱落」というデータファイルなど）等の紙媒体は 2011 年 4 月頃にすべて廃棄されていた。そこで、この廃棄の理由を責任者等に質問調査した。

その結果、廃棄の理由としては、以下の 2 点であることの回答を得た。

- (1) 小室教授が大阪大学（2010 年 4 月）に異動した後に事務局として使用していた附属病院内のカンファレンスルームを他の部署に引き渡すこととなった。しかし、個人情報保護の上で安全な資料の保管場所が見つからなかった。
- (2) 論文作成に用いたデータは、電子媒体で保管していた。

本委員会は、回答内容とデータの内部調査結果からは、データ改ざんなどの隠ぺいのための故意による廃棄という可能性を示す内容は見いだせなかった。しかし、臨床研究の意義を軽視した著しく軽率な行為であり、責任者に厳重注意を喚起するとともに、学内に再発防止のための規程等の整備を要望する。

4 データ改ざんの可能性

内部調査により 109 例の附属病院における論文データとカルテデータを照合したところ、副次評価項目について 5～8%の相違が見られた。そこで、患者データの入力システムなどを責任者等に質問調査した。

その結果、インターネットを介した直接入力全体入力の 20%程度であり、残りは CRF からの事務局メンバーによる手入力であるという回答を得た。

また、内部調査結果においては、一次エンドポイント、二次エンドポイントとも、症例データベースの値をカルテデータの値に置換えた上での解析結果では、数値において大きな違いは見られなかったことを確認した。

本委員会は、現状、今回調査した「論文データ」に関し意図的にデータ操作が行われたことを示す内容は見いだせなかったが、さらに正確性を期すため、第三者機関での調査結果を待つ最終的な結論を出すこととした。

(5) 今後の調査予定

現在、第三者機関による症例論文データとカルテデータの照合についての契約が整い、調査を実施中であり、附属病院内データに関しては 2 ヶ月程度で終了する予定である。さらに学外の医療機関に残っている患者カルテデータとの照合を継続して調査することとしている。

なお、調査結果がまとまり次第、千葉大学研究活動の不正行為対策委員会を開催し、第三者機関の調査結果を踏まえて最終報告をまとめることとしている。

(6) 千葉大学の取組状況

-臨床研究のデータの信頼性確保と、利益相反のマネージメントに関する今後の方策-

今回の事案を受けて千葉大学では、本年7月より学内の調査委員会でその対応策を検討してきたが、特に、「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ）」に記載された具体的な5つの対応策を基に、本学で現在の取組をさらに強化するものとする。

1 倫理審査委員会の機能強化及び透明性確保

倫理審査を必要とする臨床試験（介入試験）では、生物統計家を含めたプロトコール検討会（1試験1時間半）を開催しているが、これを「プロトコール評価専門委員会」として機能を強化し、臨床試験の科学性、デザイン、データの信頼性の確保などに関する事項についての指導・監督を行う。

さらに、倫理審査の観点より、臨床試験の実施状況についても専門家による監査等を行い、その結果を倫理審査委員会等に報告するものとする。

2 研究責任者の責務の明確化と教育・研修の徹底

研究者教育に関しては、年間14回の教育セミナーを開催しており、臨床研究従事者研修制度として研究者に、試験開始までに7時間30分の講義の受講と、3年ごとの更新を義務づけている。これを新たに認定制度（臨床試験認定医・指導医など）とし、利益相反を含めた教育・研修の徹底を行うものとする。

3 データ改ざん防止体制の強化

データの改ざん防止に関しては、臨床研究データセンターを来年1月より新たに設置し、すべての臨床試験のデータを研究者と独立した第三者が管理する体制とする。これにより、関係者が直接データベースにアクセスすることを防止する。

さらに、データの信頼性確保のために、原資料の保管義務を研究者に課すとともに、モニタリング、監査を実施する。なお、すでに一部の臨床試験についてはGCP下あるいはこれに準拠して実施されているが、今後すべての臨床試験において、被験者保護の元、データの質および正確性を担保するための人員配置および体制を確保（ICH-GCPに準拠）するものとする。これにより、本学の臨床試験について、国際的に通用可能なデータの信頼性を確保する。

4 臨床研究関連資料の保管義務

研究関連資料については、試験終了後5年以上（薬事承認をめざす場合は、GCPで定められる期間）の保管期間を義務づけるとともに、症例報告書等については臨床研究データセンターで中央管理を行うものとする。

5 研究機関と製薬企業の利益相反の管理体制

利益相反に関しては、その審議に加えて、マネージメントを徹底するため、医学研究院長および附属病院長の諮問機関としての利益相反委員会の機能強化を行う。特に、研究者と資金提供者の関係について開示し審議をすることに加えて、データの管理および解析について研究者自ら行うのではなく、第三者が実施することを臨床試験の計画書に明文化する。また、研究者に対して利益相反に関する教育を徹底する。

国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策員会委員名簿

委員長	徳久 剛史 (理事 (研究・国際担当))
外部委員	宮坂 信之 (東京医科歯科大学名誉教授)
外部委員	吉村 功 (東京理科大学名誉教授)
委員	山田 賢 (文学部長)
委員	横須賀 収 (医学研究院長)
委員	宮崎 美砂子 (看護学研究科長)
委員	北村 彰英 (工学研究科長)
委員	嶋津 格 (理事 (組織・人事担当))
委員	清水 栄司 (医学研究院子どもこころの発達研究センター長)
委員	伊豫 雅臣 (医学研究院倫理審査委員会委員長)
委員	羽田 明 (医学研究院生命倫理審査委員会委員長)
委員	堀 裕 (理事 (法務担当)、弁護士)