

臨床研究「VART study」に関する千葉大学からのご報告

このたび、臨床研究「VART study」の論文に関し、「千葉大学研究活動の不正行為対策委員会」における調査が終了し、最終報告がとりまとめられました。

この最終報告は、去る4月25日に取りまとめた「報告」の内容等について確認すると共に、更なる調査、検証を行い、新たに明らかになった点を追加するなどにより、委員会としての最終的な調査結果等をご説明申し上げているものです。

詳細は最終報告をご覧くださいこととなりますが、基本的には、4月25日付の報告を確認・補強するものとなっております。今般新たに明らかになった諸点のうち重要と考えられる事柄の記載箇所をわかりやすくするため、下記に簡略版でお示しします。

最終報告をお読みいただく際ご参照いただけますようよろしくお願い申し上げます。

【今回追加内容のポイント（該当箇所）】

○ 本臨床研究の評価者について（21 ページ）

- ・ 本臨床研究の「イベント評価委員会」、「効果・安全性評価委員会」委員のうち一人が本臨床研究被験者の担当医であったことが判明。
- ・ 本臨床研究では統計解析に「PROBE 法」を用いているが、被験者の割り付け及びイベントの内容を知っている担当医がエンドポイントの評価を行っているにもかかわらず、プロトコル論文、主論文、サブスタディ論文いずれにおいても何も説明がされていない。
- ・ 独立性が求められる当該委員会の構成員としては不適任であったと言わざるを得ず、これらは、いずれも臨床研究の基本的ルールから逸脱。

○ ノバルティスファーマ株式会社の元社員 S 氏の関与（22～25 ページ）

- ・ 4月25日付け報告において明らかとなっていたN氏証言に基づくS氏関与の状況について、引き続きT氏及びN氏より再事情聴取。それらの内容を踏まえ、K氏に再事情聴取。
- ・ 一方、S氏からのあらためての事情聴取は困難となり実施できなかった。
- ・ K氏、T氏及びN氏から得た個別の証言内容から、
 - ①『本臨床研究に関するデータの固定前と固定後に一部のデータがS氏へ提供され、S氏による統計解析が行われ、また、二次エンドポイントの図表作成もS氏によって行われていた』という点においてK氏、T氏及びN氏の説明が合致、
 - ②『本臨床研究の引継ぎ時に作成された議事録に、S氏の所属がノバルティス社である旨の記載があった』という点において、当該引継ぎに参画していたT氏、N氏の説明が一致、しており、これらの証言の信頼性は高いと判断。

- ・ ノバルティス社の関係者である S 氏が本臨床研究の一部のデータの提供を受けて中間、最終段階の統計解析を実施するとともに、主論文に掲載した一次エンドポイントの一部及び二次エンドポイントに関する図表の作成も行った可能性が高いものと判断。

○ 本委員会による追加解析・追加調査 (26 ページ)

- ・ 公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターによる精度調査の報告を受けて、本委員会においても本臨床研究に関するデータの信頼性について、生物統計の専門家を中心に追加解析を実施。
- ・ 追加解析によって、
 - ①「本臨床研究における副次項目データの脱落率が 60%~80%と異常に高く、このことがバルサルタン群、アムロジピン群の群間差の評価に大きな偏りをもたらしていることから、当該試験結果に対する科学的信頼性は低い」こと、
 - ②「本来、症例の脱落が極端に多い場合は、その理由を詳細に報告すべきであるが、主論文では、測定値の存在数 (N 数) を記載しないことによって、脱落率の大きさを意図的に隠そうとした可能性が否定できない」こと、
 - ③「これらの症例の脱落は、複数の副次項目においてバルサルタン群に有利に働き、アムロジピン群には不利に働いている傾向が見られた」こと、
 - ④「このような傾向が偶然に生じたとは考えにくく、割り付け群が関係者に知られているという PROBE 法の弱点が、結論をある特定の方向に偏らせた可能性を否定できない」こと、
が明らかになった。
- ・ 本追加解析・追加調査によって明らかになった結果は、公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターによる精度調査報告の内容を支持するものであり、統計解析の過程で S 氏による意図的なデータ操作が行われた可能性が否定できないことから、本委員会が平成 26 年 4 月 25 日付でまとめた報告書において、本臨床研究に関するデータの信頼性に問題があったとした従前の結論を何ら変更するものではない。

○ 結論 (26~28 ページ)

- ・ 現時点において、論文取り下げ勧告に同意しない意思表示を示している者が存在。
- ・ しかし、本年 4 月中旬以降、第 8 回の本委員会 (6 月 23 日開催) までに実施した主論文の執筆者らに対する事情聴取によって得られた証言を踏まえると、
 - ①「本臨床研究の一部のデータが、データを固定する前と固定後の複数回に渡ってノバルティスファーマの関係者である S 氏に提供」され、
 - ②「S 氏によって中間、最終段階の統計解析が行われた可能性が高く」、③「S 氏による統計解析の過程において意図的な操作が行われた可能性が否定できない」と考えられる、
ことから、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判断。

- ・ また、本委員会が行った追加解析によって、
 - ①「本臨床研究における副次項目データの脱落率が60%～80%と異常に高く、このことがバルサルタン群、アムロジピン群の群間差の評価に大きな偏りをもたらしていることから、当該試験結果に対する科学的信頼性は低い」こと、
 - ②「これらの症例の脱落は、複数の副次項目においてバルサルタン群に有利に働き、アムロジピン群には不利に働いている傾向が見られた」こと、
 - ③「このような傾向が偶然に生じたとは考えにくく、結論をある方向に偏らせた可能性を否定できない」ことが明らかになっていること、
 - ④「本臨床研究の評価委員会メンバーに、臨床データを取った担当医が含まれており、委員会としての中立性が担保されていない」こと、
 - ⑤「被験者がいずれの群に割り付けられたかを知らない第三者がイベント評価を行うというPROBE法に違反している」といった新たな問題点も明らかになったこと、
を踏まえ、各著者に対し、あらためて関連論文（3報）についての取り下げを勧告すべきであると判断。

- ・ 本臨床研究には、「公表データの信頼性の問題」、「研究遂行上の手続き的な問題」が存在することから、K氏、T氏及びN氏を含め、本臨床研究に従事した研究者に対しては、本事案が社会に与えた影響の重大さを真摯に受け止めるとともに、今後の研究活動を実施するにあたっては適切な対応がなされるよう要請。

- ・ 特に、本委員会の調査の過程において、
 - ①「本臨床研究に関する統計解析を大阪市立大学の疫学教室という第三者機関に委託したものと主論文に明記しているにもかかわらず、実際にはN社の関係者であるS氏個人に行わせていた」こと、
 - ②「統計解析をS氏に行わせていたにもかかわらず、本委員会が行った事情聴取に対して、本年4月に至るまで、統計解析及び図表の作成を研究グループ自らが行っていたものと虚偽の説明をし続け、調査を混乱させ長期化させた」こと、
に対するK氏、T氏及びN氏の責任は極めて重く、中でも、本臨床研究実施時にN氏に対し指導する立場にあったK氏及びT氏がこれまでとってきた行為は厳に戒められるべき。

- ・ 今後速やかに学内に委員会を設け処分の検討を求めるとともに、責任著者であるK氏についても、現在の所属機関に対して本委員会の調査結果を伝達した上で、しかるべき処分の検討を要請すべき。一方、研究機関においても、本事案が発生したことは慙愧に絶えず、真摯に反省して、医学研究院及び医学部附属病院が連携して再発を予防する手段を講じる必要。