

第Ⅷ章 The audit procedure for clinical research manuscripts: From our experience of reevaluation for Valsartan clinical trails

臨床研究における第三者による投稿前の論文監査 — 臨床研究データ操作事件における信頼性保証調査の経験から —

中谷 英仁^{1,2} 鍵村 達夫²
Eiji Nakatani Tatsuo Kagimura

公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation

- 1 メディサイエンス部 Department of MediScience
2 統計解析部 Director, Department of Statistical Analysis

臨床研究データ操作事件により、本邦の臨床研究は信頼を失う結果となった。この事件を受けて学会や団体から不正防止のための提言がまとめられてきているが、直ちに有効で具体的な対策が提唱されているとは限らない。そこで、臨床研究情報センター（TRI、先端医療振興財団内）で実施した京都府立医科大学、名古屋大学、千葉大学への valsartan の大規模臨床研究の論文の信頼性調査の経験を元に、第三者による臨床研究の投稿前の論文の信頼性を確保するための有効な監査手順を提案したい。TRI では、大学から当該調査を委託され、プロトコルやデータから論文が作成されるまでの過程を細部にわたり調査し、論文の信頼性について調査報告書を大学に提出している。その際、論文と共に、キーとなる4つの資料、プロトコル、解析データセット、入力データセット、カルテを相互に比較することにより、その差異を明らかにし、それが保存されたイベント評価委員会議事録、解析計画書などの資料から合理的に説明できるかによって、どこでデータの操作が行われたかを判断できる手法を構築した。この論文監査は、十分な研究体制が構築できないまま実施されている臨床研究においても、論文の信頼性を確保する手段として有効である。

1. はじめに

臨床研究データ操作事件は、京都府立医科大学、東京慈恵会医科大学、滋賀医科大学、名古屋大学、千葉大学の5大学の医師が行った valsartan (Diovan[®]) についての臨床研究でノバルティスファーマ株式会社の元社員が統計解析に関与しており、一部の論文が不正行為に係わったとして薬事法違反の容疑で起訴され、その後同社も併せ追起訴された事件である。名古屋大のみは「データの不適切な取り扱いなし」と中間報告があった¹⁾が、京都府立医大、東京慈恵会医大、滋賀医大、千葉大での調査の結果、(疑惑も含め) データの

不適切な取り扱いがあったとして論文が撤回もしくは撤回勧告された^{2~8)}。これらのうち京都府立医大と東京慈恵会医大の論文では、「対照群（非ARB）と比べて valsartan 群に脳卒中や狭心症の予防効果があった」と事実とは異なる内容が公表され、ノバルティス社はこれらの論文を宣伝販売に利用していた。この一連の臨床研究の不正疑惑はメディアに大きく取り上げられ、多くの人が服用する高血圧治療薬に関する事柄であったこともあり、大きな社会問題となった。このことは海外のメディアにも報告され^{9, 10)}、日本の臨床研究は、国内外を問わず、信頼を失う結果となった。

上記の事件を受けて多くの学会や団体などから、臨床研究に係る体制整備、COI マネジメント、

教育等について提言が出されている^{11~15)}。しかしながら、実施中の臨床研究の信頼性の確保のための実際的な対策の提案は少ない。我が国の科学の現状を鑑みるにつけ、早急にデータサイエンスの科学リテラシーを確定・普及すると共に、速やかに臨床研究の信頼を回復するために、今後研究を実施するための臨床研究の体制整備等は元より、直ちに現在実施中の臨床研究の信頼性を確保するための措置が必要である。そこで、我々はvalsartanの臨床研究データ操作事件にかかる調査を実施した経験を基に、第三者による臨床研究の投稿前の論文の信頼性を確保するための有効な監査手順を提案したい。

2. 論文監査に必要な情報・資料とその関係

論文監査とは、論文と臨床研究の資料（プロトコル、カルテ、入力データセット、解析データセット、委員会の資料、会議の議事録、等の各種の臨床研究の資料）を比較し、それらの間のくい違い（差異）が説明できるかについて体系的かつ独立に行う調査であると定義する。GCP省令に掲げる臨床試験における監査（臨床試験により収集された資料の信頼性を確保するため、当該臨床

試験が適用となる規範及び研究計画書に従って行われているかどうかについて体系的かつ独立に行う調査)¹⁶⁾とは異なり、論文の主張の妥当性を評価することに主眼を置いている。

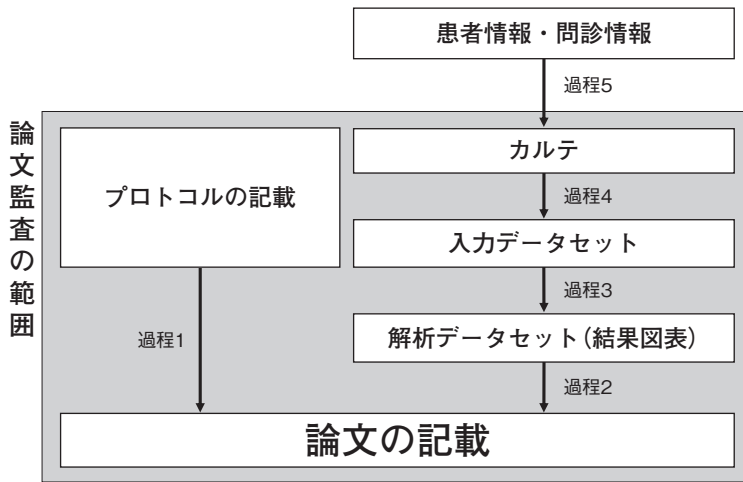
まず、論文監査に必要な情報・資料として、研究の実施は元より、論文作成に必ず必要であつてかつ比較可能な情報（データ）である、プロトコル、カルテ、入力データセット、解析データセットの4つを基本的原資料とする（Table 8-1）。これは、次のような論文作成プロセスをたどることが多いからである。「プロトコル」に基づいて観察・介入が行われ、その診療記録が「カルテ」に保存される。その後、その「カルテ」から「入力データセット」が作成される。この「入力データセット」からデータの採否情報・合成変数の追加、欠測値の処理などの事前処理を施した「解析データセット」が作成される（「入力データセット」から直ちに統計解析が行われる場合もある）。この「解析データセット」に基づいて統計解析が行われ、論文に用いられる図表・結果が作成される。

これら4つの基本的原資料の関係を図示するとFig. 8-1となり、プロトコルから論文記載を過程1、解析データセットから論文記載を過程2、入力データセットから解析データセットを過程3、カルテから入力データセットを過程4、患者情報・

Table 8-1 保存すべき資料

資料大別	保存すべき資料
基本的原資料	<ul style="list-style-type: none"> ● プロトコル ● 解析データセット ● 入力データセット ● カルテ
収集されたデータを説明する資料	<ul style="list-style-type: none"> ● 症例報告書 ● データベース定義書 ● ロジカル／マニュアルチェック基準 ● データ読み替えルール
データの取り扱いが決定された経緯を説明する資料	<ul style="list-style-type: none"> ● 調整委員会、イベント評価委員会、独立モニタリング委員会等の議事録 ● 症例検討会の議事録 ● データの取り扱いに関わる、データセンターと研究者とのやり取りのメール
データの取り扱いの詳細が記録された資料	<ul style="list-style-type: none"> ● 解析計画書 ● 解析プログラム ● 解析報告書 ● 解析結果

Fig. 8-1 情報・データ操作が行われる可能性がある過程



問診情報からカルテを過程5と呼ぶこととする。この論文監査では、過程1から過程4の過程を監査し、その際合理的な情報で説明できるかを基に、投稿前の論文記載の信頼性を確認する。

次に、Table 8-1に示した4つの基本的原資料間の差異を説明する資料であるが、「収集されたデータを説明する資料」は、過程4のカルテと入力データセット関係を示す資料であり、症例報告書(CRF)のサンプル、入力データセットのデータベース定義書、データマネージャーによって実施されるデータの入力ミスや理論的不整合のチェックやクエリー発行の基準となるロジカル/マニュアルチェック基準、データ読み替えルールなどがこれに当たる。また、「データの取り扱いが決定された経緯を説明する資料」と「データの取り扱いの詳細が記録された資料」は、ともに過程1, 2, 3における論文とプロトコル、入力データセット、解析データセットの関係を示す資料である。前者は、調整委員会、イベント評価委員会や独立モニタリング委員会などの各種委員会の議事録、症例検討会の議事録、データの取り扱いに関わるメールのやり取りなどが該当し、その決定の時期と理由の正当性を説明する資料として重要である。後者は、解析計画書、解析プログラム、解析報告書、解析結果などが該当し、データの取り扱いや変更

が正しく反映されたか、論文にどの結果が採用されたのかを説明する資料として重要である。

3. 情報・データ操作の可能性と監査実施の可能性

Fig. 8-1の各過程における情報・データ操作の可能性と監査実施の可能性を以下に記述した。

まず、過程1(プロトコル記載から論文)では、プロトコルで計画した内容を正しく論文に記載する必要があり、さらに計画外に実施した内容も論文に記載することが求められる。従って、プロトコルや計画外に実施した記録からこれらの間の相違を説明できない場合に「操作」が疑われる。

過程2(解析データセットから論文の図表)は、解析データセット(あるいは入力データセット)から算出された解析結果を正しく論文の図表と本文の結果に反映させる過程である。算出された解析結果と論文の結果の間における不一致が保存資料から説明できない場合、これも「操作」が疑われる。過程1と過程2は、基本的には情報の転記なので、簡単に操作ができ、これらの過程に意図的な「操作」が介在する可能性は高い。例えば、論文の著者は見てくれの良いデータ提示をする傾向・可能性があり、 $p = 0.051$ と算出されたとす

ると、どうしても0.05未満にしたいという誘惑に勝てないかもしれない。そもそも0.05未満という「基準」が確率的な観点からの任意な目安に過ぎないのだが、操作が巧妙に行われる可能性がある。

過程3(入力データセットから解析データセット)では、データマネジャーや生物統計家が行うデータセットの変換作業であり、入力データセットはイベント評価委員会の議事録や解析計画書などの資料通りに修正すれば、同じ解析データセットができなければならない。この過程を意図的に操作するにはデータマネジャーや統計担当者の協力が必要であるが、不可能ではなく、事実TRIが実施した調査では、この過程で説明ができない差異が認められている²⁾。

過程4(カルテから入力データセット)は、カルテ情報をデータとして入力する過程のことである。研究者以外の医師や入力担当者にはデータ操作の意図がないため、偶然の入力ミス以外の差異が生じる可能性は低い。しかし、入力者が利害関係者であった場合は意図的な入力の変更は起こりうる。とりわけ、オープンラベルのランダム化試験や非ランダム化試験の場合、この過程での意図的な入力操作をどう排除するかが臨床試験データの信頼性保証上の問題または研究デザインの限界となる。例えば、心不全による入院のようなハードなエンドポイントを設定したとしても、各群のイベント数をコントロールするために、医師が患者状態の変化から意図的に入院をさせることは可能である。また、片方の群で服薬遵守のための指導を行い、もう片方の群でその指導を行わないことも可能である。

最後に、過程5(患者問診情報からカルテ)に関して、この過程で「操作」が行われる可能性は非常に低いと考えられる。なぜなら、実際の医療現場のカルテは医師だけではなく、薬剤師、看護師、臨床検査技師など複数の医療関係者が関わり、カルテ情報は相互チェックされるため、意図的な修正は難しいからである。さらに、カルテに真実を記載せねばならない医師の職業倫理¹⁷⁾に

反していて、これも意図的な修正は難しい。過程1から過程5の中で、第三者による監査が困難なのは過程5である。この過程の検証は規制下の臨床試験で重要視されることも多いが、この論文監査のスコープ外とする。

4. 監査手順とその際の留意点

3. では比較すべき情報とそれら情報をたどる過程を説明してきた。ここでは論文監査の手順と留意点を解説する。手順をFig. 8-2に示し、各手順の留意点と手順ごとの実施者を以下に記述した。

手順1では、論文が完成するまでにたどる過程と各過程での情報の差異を説明できる資料を同定し、それらを収集比較する調査計画を立てる。この過程の分析と情報の同定と意図的操作の可能性は3. で概説した。この段階において重要なのは、論文作成までの過程の分析を基に、何を収集し、何と何をどう比較するかという、論文監査のための調査計画書を作成しておくことである。

手順2では、調査計画書でリストアップした、論文の信頼性調査のための資料を収集する。この段階では研究実施施設の協力を取り付けておく必要がある。必要な場合は施設の倫理委員会の了解をとる必要もある。必要な資料をリストアップして、研究者あるいは研究実施機関に資料の提供を求める。

特に手順2の過程4(Table 8-2)でのカルテ調査は、全症例、全項目で実施することは難しい。まずカルテ調査は、カルテが読める専門家を長時間確保する必要があるため調査費用上の限界がある。また、施設によってはカルテ調査内容についての理解不足や多忙な状況からカルテの閲覧を拒否する場合もあり、その場合も施設を限定したカルテ調査となる。従って、カルテ調査を実施するためには、事前に各施設や(監査チーム内に所属する)直接閲覧/SDVを実施する者(SDV実施者)と十分に打ち合わせて、調査するデータの内容と、調査する患者数を決めておく必要がある。

Fig. 8-2 論文監査の手順とその留意点

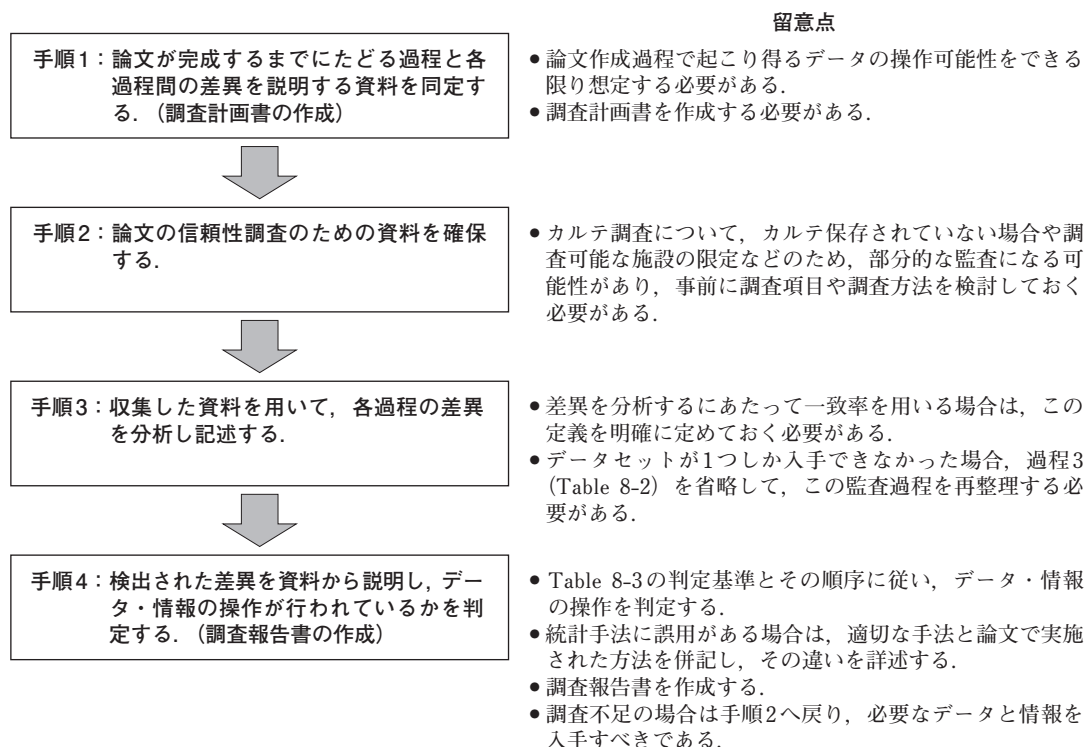


Table 8-2 情報・データ操作が行われる可能性がある過程と調査の実施可能性

過程	データが変更される過程	目的・作業	実施可能性
過程1	プロトコル記載から論文	記載が一致するか	容易
過程2	解析データセットから論文の図表	解析データセットから論文の図表が作成できるか	可能
過程3	入力データセットから解析データセット	入力データセットから解析データセットが作成されているか	可能
過程4	カルテから入力データセット	入力データセットとカルテ調査結果が一致するか	可能
過程5	患者問診情報からカルテ	医師のカルテ記載は問診の結果と合っているか	書面による監査が困難

この際、サンプリングによる部分集団の観測から有限母集団の誤差率を推定する品質管理における統計的手法の活用も考慮すべきである¹⁸⁾。一方で、カルテ調査実施までに得られた入力データセットや保存されていた資料を事前に入念に下調

べすることで、カルテ調査で重点的に調査すべき項目、施設、医師などを絞り込むことができる。これには、入力データセットを用いて、研究者や施設で層別した成功割合や相対リスク、臨床検査値、有害事象数が研究全体の平均から外れている

かを確認するために統計学的な標準化の手法を用いることができる。

さらに、カルテ調査を含む論文監査を予定する場合には予めプロトコルにその旨を記載することが求められる。第三者によるカルテ調査を含む論文監査については患者の同意取得を要するためである。同様に、現在実施中もしくは終了しそうな研究においてカルテ調査を含む論文監査を行う場合も、プロトコルの修正を倫理委員会に諮る必要がある。特に、第三者のカルテ閲覧の可能性を含んだ患者同意を取っていない研究は、(第三者がカルテ閲覧を行う可能性があることにつき)改めて同意取得が必要である。ただし、臨床研究に関する倫理指針改正により、第三者の閲覧可能性につき説明事項に含めることとなればこの問題は解決できる。

手順3では、収集した資料を用いて各過程の差異を分析し記述する。まず、過程4 (Table 8-2) のカルテと入力データセットの比較と過程3 (Table 8-2) の入力データセットと解析データセットの比較において、一致率を算出する場合がある。この一致率の定義は、調査計画書に定めておくべきである。例えば、比較するデータセットのどちらかにしかデータがない場合(どちらかが欠測の場合)は欠測を分母に含めるかを定め、また、同じ項目の同時点の値が完全に一致したもの

を一致にするか、一定の値の範囲内であれば一致にするか、あるいは一定の測定時点の範囲内にその値があれば一致とするか等の詳細な取り決めが必要となる。これらの定義により一致率は大きく変化し、結果の解釈に大きく影響する。また、手順3において、(1つしか入手できなかった)データセットが解析データセットであるか入力データセットであるかを判断できない場合がある。このような場合、過程3 (Table 8-2) を省略した調査計画を立てる必要がある。解析に使われたデータセットが入力データセットである場合、そこから作成された図表は、欠測や外れ値などのデータ処理の方法の差異により、論文図表と大きく異なる場合があり、解析計画書や解析報告書などの資料が残されていれば、それらからデータの取り扱いを特定した上で再解析を実施する必要がある。さらに、それらの資料の有無に関わらず、事前にデータ処理の方法を研究者に確認するためのインタビューも再解析のために必要かもしれない。

手順4では手順3で見出された差異を資料から説明し、意図的操作の判定を行う。操作がない場合と操作がある場合を判別するための基準とその判定順序を Table 8-3 に示した。最初に、保存された資料から差異を説明できるかを調査する。次に、差異が保存資料から説明できない場合に、その差異が偶然のばらつきとして説明できるかでき

Table 8-3 データ操作であるかの判定基準と順序

判定基準と順序			判定
1. 資料での説明可否	2. 偶然	3. 結果の方向性	
差異が資料で説明できる	(不問)	(不問)	説明可能な差異
差異が資料で説明できない	ランダムに起こっている	都合の良い方向でも悪い方向でもない	エラー
		都合の良い方向である	
	ランダムでない	都合の良い方向でも悪い方向でもない	データ操作 (疑い)
		都合の良い方向である	データ操作

ないかで2つに分け、偶然とは考えられない場合にデータ操作を疑う。この偶然性の判定において、統計的な推測だけではなく、キリの良い数値操作がある場合、他の症例・他の項目のデータと一致がある場合、群間の比較結果が既存研究の結果と類似しない場合なども考慮する。最後に偶然のばらつきと考えられない場合に、その差異が試験結果として都合の良いものかとそうでないかで2つに分ける。都合の良い方向への偶然とは考えられない差異はデータ操作の可能性を疑わざるを得ない。また、手順4において、解析データセットから作成した図表と論文図表を比較した際、論文における統計手法の誤用が見つかる場合がある³⁾。このような場合は、生物統計家は適切な統計学的手法を示すべきである。例えば、臨床研究のデザインやそのデータの性質によるオッズ比、リスク比、ハザード比の使い分けや、リサーチクエスチョンと検定方法の不一致がある。このような場合、生物統計家は、その論文で使用された手法での結果と適切と考えられる手法での結果を報告書に併記し、その差異を詳述すべきである。

この論文監査の実施者としてふさわしいのは、主任研究者（もしくは研究組織）以外の第三者機関である。また、専門的な臨床研究の内容の誤りを見つけ出すことができるのは同じ領域の専門家のみであるため、この第三者機関に、生物統計家、データマネジャー、SDV実施者に加えて、医学専門家が所属していることが好ましい。過程2のデータセットからの再解析は生物統計家、過程3と4のデータセット間の比較はデータマネジャー／生物統計家、過程4のカルテ調査はSDV実施者、医学専門家が行う。再解析結果と論文記載内容の比較と解釈は上記の全員が専門性を発揮し実施すべきである。

5. 適用結果

論文監査の結果は、各大学で公表された内容¹⁻³⁾でこれに代える。なお、ここに記載されている内容と一部異なる点があるが、これはこれ

ら信頼性調査の経験からこの論文監査の方法論を改良したためである。

6. 考察

一般に、研究の不正行為はレフェリーシステムだけでは防げないと言われている。この原因は、研究システム内にあり、助成金獲得競争、研究の先取権争い、ポスト獲得競争などが研究者を取り囲んでいるからである¹⁹⁾。本稿で題材としている大規模臨床研究における不正もこのレフェリーシステムだけでは防げなかった事例の1つである。今後、このような不正行為を防止するためにも、レフェリーシステム以外の不正防止策を講じる必要がある。また、本邦では、十分な実施体制の無い状態で既に実施されている多くの臨床研究がある。これらの臨床研究において、実施体制を直ぐに整備せよというのは現実的ではなく、早急な臨床研究の信頼回復のためには別の対応が必要となる。この回答の1つが第三者による投稿前の論文監査である。

論文監査を実施するにあたり最も重要な準備は、Table 8-1に示した4つの基本的原資料間の差異を説明する資料の保存である。現状では、これらの資料の保存を義務付ける規制がなく、必ずしもこれら資料が残っているとは限らない。しかしながら、監査の実施が義務付けられる薬事法に基づく臨床試験では通常監査資料が保存され、また、臨床研究であっても独立したデータセンターを活用している場合は、バリデーションされたデータマネジメントシステム(GCP省令 第三章、第二節、第26条の12)¹⁶⁾を用い、品質マネジメントシステム(QMS)を通した品質管理(QC)と品質保証(QA)により¹⁸⁾、監査資料となり得る資料の多くが保存されているだろう。したがって、適切な研究体制を築いて実施された臨床研究において、Table 8-1に示したような資料を保存することは特別な努力を払わなくとも可能と考えられる。一方で、適切な研究体制のない臨床研究においても、Table 8-1に示した資料の保存が望まれる。

臨床研究におけるデータサイエンスは、IT（インフォメーション・テクノロジー）、データマネジメント、統計解析の各作業に関するデータ処理とその応用に関する科学のことであるが、これはデータの収集からデータの保管、データの連結・整理、データからの発見（解析）、解析結果の解釈までの広範な作業に横たわっている。もしデータ操作を未然に防ぎ、その操作がないことを保証しようとするならば、以下のデータサイエンスに関する実施の原則を遵守しているかを確認することも1つの手立てであろう。

- なるべく人の手を介さないよう一貫したデータ処理システムを構築する
- データ処理システムに関する手順書を整備する
- データのセキュリティを保証し、バックアップを適切にする
- 使用したデータ処理法やそのアルゴリズムが適格で正しいことを保証する（パフォーマンスを検証する）
- データ収集・保管システムの完全性、正確性、信頼性及び性能を保証し文章化する（バリデーションする）
- データ収集・保管システムにおいて、入力したデータを消去することなく修正が可能ないようにデザインし、データ修正の記録を入力者と修正者を識別できるログで残す

我々の実際の経験では、信頼性調査に係わった専門家は、医学専門家、生物統計家、データマネージャー、SDV実施者であり、医学的判断が必要な作業には医学専門家、各データセットによる再解析は生物統計家、カルテ情報の収集はSDV実施者が、データセットの入力・作成はデータマネージャーが主に作業を行った。この作業の中で最も時間がかかったのはカルテ情報の収集であり、我々の調査でも全体の10%程度のサンプリング調査にもかかわらず、医療施設におけるSDV実施の期間として約2週間を要した。このように、カルテ調査はこの論文監査におけるクリティカルパスであり、カルテ調査のスケジュールや工数に応

じて、段階的・選択的な調査法を考慮すべきである。実施上、過程1, 2, 3を先行させて、更に詳細調査が必要な場合に、過程4のカルテ調査を行うという段階的な調査法が選択されるかもしれない。

本稿は、投稿前の論文の信頼性を確保するための手立ての1つとして論文監査の方法を検討した。実際に、全ての臨床研究に第三者による論文監査を実施することはコスト的に不可能であろう。研究結果が与える医学的・社会的影響の大きい場合や複数の研究者から不正が疑われたときなど、必要に応じて予算を取り第三者による論文監査を実施することが現実的である。

本稿での論文監査の限界として、臨床研究中に作成された資料が全て破棄されている場合、この正確性調査は実施できない。また、正確性調査の手法はカルテとプロトコルの情報が正しいという仮定の下、提案しているので、カルテが改竄されている場合等では、この論文監査の範囲を超えた調査が必要になる。さらに、この論文監査では、意図を持ってデータ操作したかどうかはわからず改竄・不正の判定はできない。そのため、改竄・不正を判定する場合は研究者へのインタビューを含めた更なる調査の拡張が必要である。しかしながら、このような限界があったとしても、この論文監査の方法は、投稿前の論文の信頼性を確保する手段として十分に意義があるであろう。

7. 結語に代えて

適切に計画された大規模な臨床研究から得られた結果は、今日まで、診療ガイドラインの改訂を伴い、多くの患者に新規治療を提供し、臨床医学の発展を導いてきた。本邦で発覚した大規模な臨床研究での不正なデータ操作は、その信用を失墜させ、臨床研究基盤の脆弱性の一端を示した。この脆弱性の克服のため、各方面から様々な提言がなされ議論されている。

現状の日本の臨床研究では、倫理指針でさえ法的根拠は無く、薬事法が規制する治験以外は臨床

研究の信頼性調査を実施する法的根拠も無い^{20, 21)}。今回我々が実施したvalsartanの臨床研究の信頼性調査は、主任研究者の所属医療機関からの依頼による調査であった。そのため、他の臨床研究に適用可能な事例かと言うとそうではなく、臨床研究データ操作事件が社会問題化したゆえの応急処置であったと言うべきである。

このような現状から、我々は「研究者が資金提供者による投稿前の論文監査を受け入れることを資金提供の条件とすること」を提案したい。なぜなら、資金提供者は研究からは独立で研究内容に介入すべきでないことは共通の認識であるが、一方で、資金提供者は研究終了後・論文投稿前に研究が適切に行われていることを確認する権利を有していると考えられるからである。企業が資金提供者の場合については別途論じるが、研究者が資金提供者の投稿前の論文監査を受け入れることを、資金提供の条件にすることは、研究の自主性や中立性を脅かすものではない。資金提供者が公的機関である場合は、当該機関は公的資金が適切に使用されたかを確認する義務がある。例えば、臨床研究の司令塔として2015年度の設立が計画されている所謂日本版「NIH」である独立行政法人日本医療研究開発機構では、研究不正の防止に関するノウハウの蓄積や専門人材の育成に努めることが報道されている²²⁾。重要な事は、投稿前の論文監査の実施を義務化するのではなく、研究者における投稿前の論文監査の受け入れ義務として制度化することである。例えば、科学研究費の公募要領にその旨を明記し、申請書類には誓約の署名を求めることになる。これは、論文監査の実施を必須とするのではなく、疑義が生じた場合等における論文監査の実施可能性を示唆するだけであるが、資料保存の必要性の理解・認識が深まり、このことが不正を未然に防止することに繋がると考える。ここで論じる論文監査は、現行の臨床研究の制度枠組みを前提としたものであるが、仮に、臨床研究法制化や一定の定義された臨床試験は薬事法下とされ、承認申請を目的としない臨床試験にも当局の調査があることが前提とされた場合でも

なお、論文に記載された臨床研究の内容に不正がないことを証明するために、有効な不正防止手段であることに変わりない。

本稿が、今後、「臨床研究における信頼性保証の方法」や、具体的に「臨床研究において保存すべき資料」を検討する際の一助となれば幸いである。

謝 辞

本稿の作成に当たり、臨床研究情報センター (TRI) の福島雅典センター長、永井洋士副センター長、Valsartan調査チーム(チームリーダー:河野健一博士)、菊池隆博士(統計解析部)には大変なご協力・ご指導をいただいたため感謝を申し上げます。また、丁寧かつ熱心にコメント・示唆を頂いた「臨床評価」編集スタッフの栗原千絵子氏に感謝申し上げます。

文 献

- 1) 国立大学法人名古屋大学. NAGOYA HEART Study に係る問題についての調査中間報告; 2013 Dec 13 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.nagoya-u.ac.jp/info/nagoya_heart_study.html
- 2) 京都府立医科大学. 「Kyoto Heart Study」臨床研究に係る調査報告; 2013 Jul 11 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2013/files/20130711press.pdf>
- 3) 国立大学法人千葉大学研究活動の不正行為対策委員会. 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報告; 2014 Apr 25 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.chiba-u.ac.jp/others/topics/article2014/20140425_kishakaiken.html
- 4) 東京慈恵会医科大学 JikeiHeartStudy 調査委員会. 臨床試験『Jikei Heart Study』に関する調査委員会(中間)報告書(訂正版); 2013 Aug 29 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.jikei.ac.jp/news/pdf/20130730.pdf>
- 5) 国立大学法人滋賀医科大学. 臨床研究「SMART」に関する調査報告; 2013 Dec 19 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000033439>.

- pdf
- 6) Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [Eur Heart J (2009) 30 : 2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363]. *Eur Heart J*. 2013 Apr ; 34 (14) : 1023. Retraction of: Sawada T, et al. *Eur Heart J*. 2009 ; 30 (20) : 2461-9.
 - 7) Lancet Editors. Retraction--Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2013 Sep ; 382 (9895) : 843. Retraction of: Mochizuki S, et al. *Lancet*. 2007 Apr ; 369 (9571) : 1431-9.
 - 8) The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1581-1583. DOI: 10.2337/dc06-2493. Erratum appears in *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 4172. DOI: 10.2337/dc13-er12. *Diabetes Care*. 2014 Mar ; 37 (3) : 888. Retraction of: Uzu T, et al. *Diabetes Care*. 2007 Jun ; 30 (6) : 1581-3.
 - 9) Forbes. Important Study Of High Blood Pressure Medicine Retracted; 2013 Feb 2 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2013/02/02/european-heart-journal-retracts-main-paper-of-the-kyoto-heart-study/>
 - 10) Forbes. Two Retractions For Embattled Chief Investigator Of Kyoto Heart Study; 2013 Aug 1 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.forbes.com/sites/larryhusten/2013/01/08/two-retractions-for-embattled-chief-investigator-of-kyoto-heart-study/>
 - 11) 日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会. 臨床研究にかかる利益相反 (COI) マネジメントの意義と透明性確保について ; 2013 Dec 20 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-t183-1.pdf>
 - 12) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会. 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 (報告書) ; 2014 Apr 11 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000043426.pdf>
 - 13) 一般財団法人日本製薬医学会. 臨床研究の信頼性に関する緊急提言 ; 2013 Jul 18 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://japhmed.jp/proposal20130718.pdf>
 - 14) 特定非営利活動法人 日本高血圧学会 「臨床研究に関わるあり方委員会」. 提言 ; 2014 May 24 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.jpns.jp/files/cms/365_1.pdf
 - 15) 国立大学附属病院長会議. 臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策 ; 2013 Sep 19 [cited 2014 Sep 10]. Available from : http://www.univ-hosp.net/guide_cat_02_5.pdf
 - 16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて ; 2012 Dec 28 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.pref.tokushima.jp/docs/2012032800112/files/t130115i0040.pdf>
 - 17) 日本医師会. 医師の職業倫理指針 [改訂版] ; 2011 Aug 18 [cited 2014 Jun 30]. Available from : <http://www.med.or.jp/doctor/member/000250.html>
 - 18) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会統計・DM部会. 臨床試験データの品質管理. 東京 : 医薬出版センター ; 2009.
 - 19) 山崎茂明. 科学者の不正行為一捏造・偽造・盗用一. 東京 : 丸善株式会社 ; 2002.
 - 20) 永井洋士, 鍵村達夫, 菊池 隆, 黒中香織, 小川貴子, 福島雅典. わが国アカデミア発臨床試験の国際的な信用回復の条件. *臨床評価*. 2014 ; 41 (3) : 559-74.
 - 21) 西村秀雄, 永井洋士, 監訳. 臨床試験責任者, スポンサーおよびIRBのためのガイダンス 「臨床試験実施申請 (IND) — 人を対象とする研究をINDなしで実施できるか否かの判断」. *臨床評価*. 2014 ; 41 (4) : 863-82.
 - 22) 衆議院. 第186回国会閣法第22号 : 独立行政法人日本医療研究開発機構法案に対する附帯決議 ; 2014 [cited 2014 Jun 30]. Available from : http://www.shugiin.go.jp/Internet/itdb_rchome.nsf/html/rchome/Futai/naikaku59CEC2B8C60F227449257CB5002B202D.htm