

令和2年9月5日

厚生労働省医政局研究開発振興課 御中

大阪大学医学部附属病院
呼吸器外科 新谷 康

この度、当院が申請医療機関として実施中の先進医療B告示番号44「周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法」におきまして、本研究の立案に関わった研究者の一人が筆頭として発表した論文に特定不正行為が認定され、そのひとつが先進医療Bとして実施中の上記特定臨床研究（以下、JANP study）の研究計画立案時の参考論文の一つであることが判明し、研究対象者をはじめ JANP study に関連する部局の皆さまに多大なご迷惑をおかけしており、ここに深くお詫び申し上げます。

また、今回の調査対象となった論文以外に被告発者が発表した論文について追加調査が開始されていますが、そのうちの1編には、「肺癌周術期にハンプを投与することにより再発を抑制する」ことや、「肺癌再発予防の機序についての基礎的知見」等が示されています。当該論文は JANP study の研究計画立案時の有効性に関する根拠論文となっており、この論文調査の結果が明確にならなければ、臨床研究に関する審議が困難であることは当然であり、現状で JANP study の研究変更に関してご審議いただくことに関して本当に申し訳なく感じております。

JANP study の根拠論文（※）において、臨床データを用いて被験薬（ハンプ）の有効性を示した Figure 1 の再検証が最も重要であり、現在大阪大学研究公正委員会で独立した第三者委員会による調査が開始されました。論文内の特定不正行為の有無に関しては、同委員会の結果を待ち正式にご報告すべきところですが、まずは先進医療技術審査部会へ提出する資料として、当該論文の患者データを大阪大学呼吸器外科および国立病院機構大阪刀根山医療センターですでにデータの確認を行っておりますので、論文執筆時の解析状況と合わせて今回検証したデータにつきご報告申し上げます。

このような事態になったことに対し、改めて深くお詫び申し上げます。

（※） JANP study の根拠論文

Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells
Takashi Nojiri, Hiroshi Hosoda, Takeshi Tokudome, Koichi Miura, Shin Ishikane, Kentaro Otani, Ichiro Kishimoto, Yasushi Shintani, Masayoshi Inoue, Toru Kimura, Noriyoshi Sawabata, Masato Minami, Tomoyuki Nakagiri, Soichiro Funaki, Yukiyasu Takeuchi, Hajime Maeda, Hiroyasu Kidoya, Hiroshi Kiyonari, Go Shioi, Yuji Arai, Takeshi Hasegawa, Nobuyuki Takakura, Megumi Hori, Yuko Ohno, Mikiya Miyazato, Naoki Mochizuki, Meinoshin Okumura, and Kenji Kangawa
PNAS March 31, 2015 112 (13) 4086-4091

JANP study 研究計画立案時の根拠論文における Figure 1 の作成・検証について

報告の概要

今回、JANP study の根拠論文 (PNAS) の執筆時に行った Figure 1 の作成状況および大阪大学呼吸器外科、大阪刀根山医療センターが中心となって実施した Figure 1 の再検証結果について、ご報告いたします。

根拠論文 (PNAS) の執筆時における Figure 1 の作成状況

Figure 1 では、臨床データを用いた「ハンプ投与による癌抑制効果」について示されています。当時、大阪大学呼吸器外科、国立病院機構刀根山病院 (現大阪刀根山医療センター) 呼吸器外科にて、心不全合併症例 (BNP 高値例を含む) に対して、術後合併症予防のために術中にハンプ投与を行っていましたが、症例データの遡及的解析によってハンプ投与例では肺癌術後再発が少ないことを (PNAS 主著者が) 突き止め、2012 年の日本癌治療学会学術集会にて報告しました。その後の論文化にあたって、主著者が管理していた肺癌手術症例データベースから、大阪大学呼吸器外科、刀根山病院呼吸器外科にて解析除外基準を決めて症例の選定を行い、大阪大学: 134 例、刀根山病院: 333 例、計 467 例を解析対象症例としました。同解析対象症例については、予後を含めて解析対象となる入力項目について確認を行いました (I. 論文執筆時の Figure 1 の作成 ①)。さらに、作成したデータベースの匿名化を行った上で、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻数理保健学教室にて統計解析を行いました (I. 論文執筆時の Figure 1 の作成 ②)。その後、統計解析結果をもとに大阪大学呼吸器外科で Figure 1 を作図し、主著者に提出いたしました (I. 論文執筆時の Figure 1 の作成 ③)。したがって、論文執筆時には、最初の患者データを提出以降、主著者はデータの管理や Figure 作成には関わっておらず、また作図以外の統計解析には臨床医は関わっておりません。

新たに実施した Figure 1 の再検証結果

Figure 1 における「ハンプ投与による癌抑制効果」を再検証するために、最新の予後データなら正確な確認が容易であり、より真実に近い結果を改めて示すことが可能と考え、解析対象症例の予後の追跡調査を大阪大学呼吸器外科および大阪刀根山医療センターにて実施しました (II. データの再検証について ①)。大阪大学分 134 症例に関して、患者背景データ (年齢、性別、手術日、組織型、病理病期、BNP 値、ハンプ投与の有無) を検証したところ、計 4 か所で誤入力を確認しました。大阪刀根山医療センター分 333 例に関して、同様に患者背景データ (年齢、性別、手術日、組織型、病理病期、BNP 値) の検証を実施したところ、計 10 か所で誤入力を確認しました。また、大阪刀根山医療センターの症例 333 例中 5 例で、第 2 肺癌に対する手術情報がデータベースに用いられていることが判明し、統計解析に用いるのは不適切と考えました。同 5 例を削除し、更新された予後データを用いて、Figure 1 を大阪大学呼吸器外科で再現したところ、有意差をもってハンプ投与群で無再発生存率が良好な成績であることが示され、PNAS に掲載された Figure 1A との齟齬はないものと考えられました (II. データの再検証について ②、図 4 が今回の再現図と投稿時の Figure 1A の比較になります)。また、PNAS の Figure 1B は、Propensity matched analysis を行っており、完全に再現することは困難ですが、当時の年齢・性別・病理病期・組織型・BNP 値を調整因子としてマッチング後のエクセルデータに予後データを再入力し再現を行ったところ、有意差をもってハンプ投与群で無再発生存率が良好な成績であることが示され、PNAS Figure 1B との齟齬はないものと考えられました (II. データの再検証について ③、図 6 が今回の再現図と投稿時の Figure 1B の比較になります)。

今回両施設の症例データの検証で計 14 箇所の誤入力が判明し、また 5 例で第 2 肺癌に対する手術情報が解析に使用されておりました。そのうち 2 件のデータが Figure 1B のデータとして使用されています。今後、症例のマッチングへの影響も含めて、再検証していく所存です。

I. 論文執筆時の Figure 1 の作成

①主著者の管理していたデータ、解析データの選択、カルテ情報の照合について

JANP study に関する根拠論文となった論文 (以下 PNAS) 作成時に、臨床データの信頼性を担保する意味で、主著者の関与を外して解析を行うために、大阪大学呼吸器外科奥村明之進元教授 (JANP study 研究開始時 研究総括責任医師、現大阪刀根山医療センター病院長) の指導のもと、主著者が管理していた大阪大学呼吸器外科および国立病院機構刀根山病院 (現大阪刀根山医療センター) 呼吸器外科で実施された肺癌手術症例データベースを大阪大学呼吸器外科へ提出させました (添付 エクセルファイル 0. 刀根山阪大全症例登録(0次データ) PW、0次データ)。提出されたデータをもとに、ハンプの効果を検証する計画を、大阪大学呼吸器外科新谷康講師 (現教授・現 JANP study 研究責任医師) より、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻数理保健学教室大野ゆう子教授にお伝えし、助言を求めました。臨床グループとして定めた除外基準(病理学的非浸潤癌、消極的縮小手術例、非典型的な拡大手術例、非完全切除例、経過観察が困難であった症例) の他、ハンプ非投与群における BNP 値欠損例は除外することが望ましいと考え、当時の呼吸器外科診療局長井上匡美准教授、刀根山病院呼吸器外科の前田元部長、竹内幸康医長によって、カルテ情報や施設で運用する症例台帳を用いて可能な限りデータベースの症例情報を確認し、各施設で該当する症例データの除外を行いました。結果、計 467 例が研究対象とされ、論文に使用する 1 次データとしました (添付 エクセルファイル 1. 阪大全症例登録予後調査 : 134 例、1. 刀根山全症例登録予後調査 : 333 例)。研究の主評価項目であった 467 例の再発情報については、井上、竹内により各施設でカルテ情報との照合を行い、誤りがないことを確認いたしました。

②統計解析について

大阪大学及び刀根山病院のデータの匿名化を各施設で行った上で、新谷が、467 例分のデータ (添付 エクセルファイル 2. 全体解析用 個人情報削除) を大野教授に提出し、同 467 例 (ハンプ投与群 : 77 例、ハンプ非投与群 : 390 例) を用いて統計解析を行っていただきました。さらに、大野研究室には Propensity matched analysis を依頼し、大野教授指導のもと同教室の大学院生が担当してくださり、年齢・性別・病理病期・組織型・BNP 値を調整因子として、解析を行っていただきました (ハンプ投与群 : 77 例、ハンプ非投与群 : 77 例)。その際の解析資料として、当時のファイル (3. 130508 マッチング症例、4. バランス確認) を提出いたします。

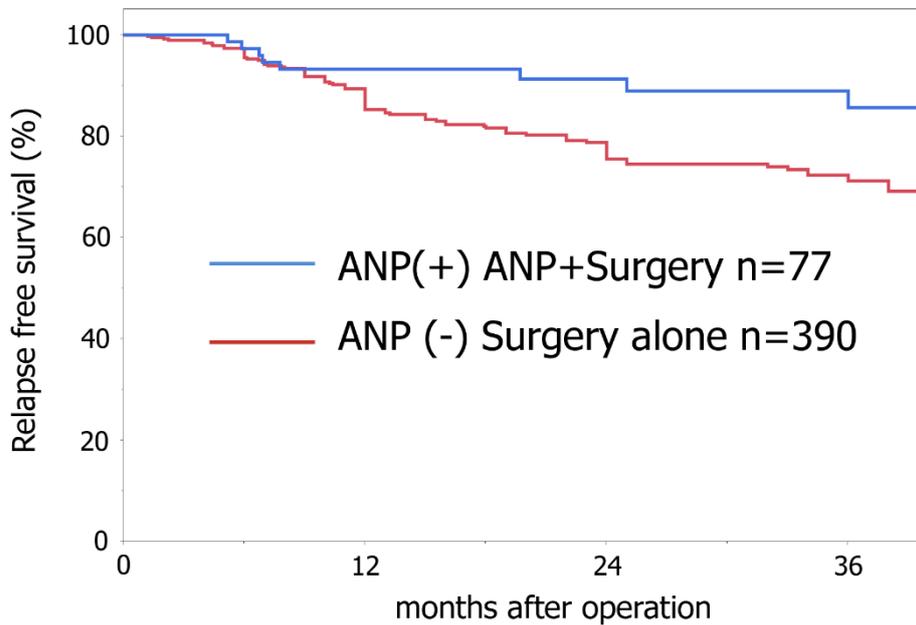
③投稿資料の作成について

467 例のエクセルデータより (2. 全体解析用 個人情報削除) Figure 1A を、マッチング後のエクセルデータ (3. 130508 マッチング症例) を用いて Figure 1B を、大野教授指導のもと新谷が JMP ソフトを用いて作図し、主著者に提出しました (図 1)。また、大野研究室から提供されたファイル (4. バランス確認) をもとに投稿論文の Table S1 を主著者が作成しました。

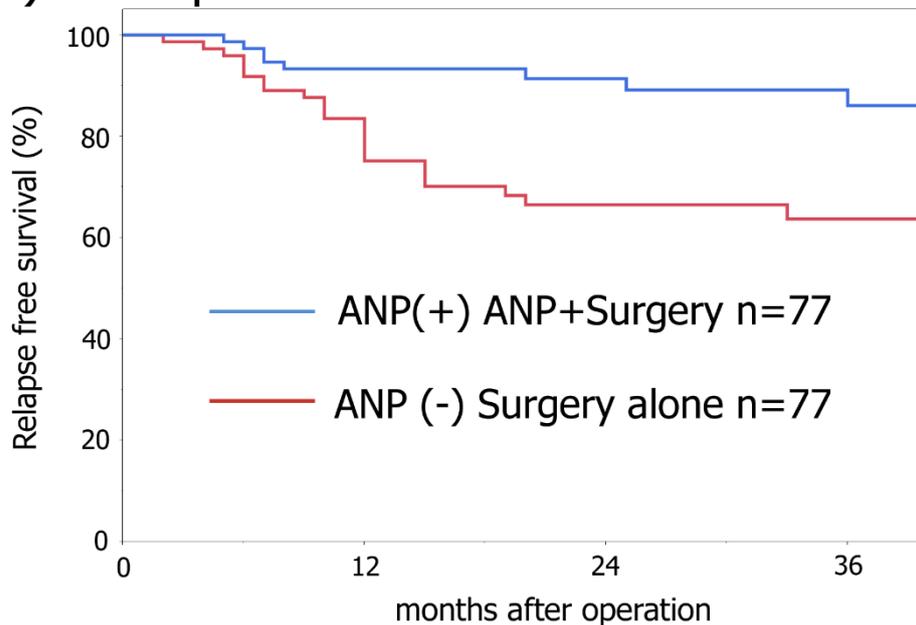
したがって、主著者は、患者データ (0 次データ : 0. 刀根山阪大全症例登録(0次データ) PW) を提出以降、データの管理や Figure 作成には関わっておらず、また作図以外の統計解析には臨床医は関わっておりません。

図1 投稿時作成した Figure

(a) All patients



(b) After pair matched



II. データの再検証について

① 追加の予後調査

本来、論文のデータを再検証する際には、論文に使用した1次データ(467例)のエクセルファイルの入力項目を当時のカルテ情報と照合する必要があります。しかし、年齢、性別、手術日、組織型、病理病期、BNP値、ハンプ投与の有無など変化しない情報については照合が可能です。予後データに関しては当時の調査日によって再発や生死の情報が変わるため正確な検証は困難と考えました。したがって、Time to event のイベ

ント有無については完璧な再現が困難な可能性があり、逆に最新の予後データなら正確な確認が容易であることから、論文解析に用いました 467 例 (2. 全体解析用 個人情報削除) について、令和 2 年 4 月～8 月にかけて、予後の追跡調査を含めた症例データの確認を、大阪大学呼吸器外科および大阪刀根山医療センターにて実施しました。当該論文の共著者の関与を無くすため、大阪大学呼吸器外科では共著者でない医局員 4 名が、また大阪刀根山医療センターは事務員 2 名 (診療情報管理課長・癌登録担当者と経営企画係長) がカルテから症例データを確認し、さらに予後データを更新する形で新たなデータベースを構築いたしました (エクセルファイル 5. PNAS のデータ再々検証 200905)。今回の検証で、大阪大学の 134 例の症例データ (年齢、性別、手術日、組織型、病理病期、BNP 値、ハンプ投与の有無) の確認作業にて、病理病期の誤り 1 か所、手術日の誤り 3 か所が指摘されました。大阪刀根山医療センター 333 例の患者背景のデータについては、年齢の誤り 1 か所、性別の誤り 2 か所、組織型の誤り 4 箇所、病理病期の誤り 2 か所、BNP 値の誤り 1 か所が指摘されました。BNP 値について、電子カルテ導入前の 2011 年までは、BNP 値は紙カルテの入院カルテあるいは外来カルテに貼られており、紙カルテが回収できた 281 例で確認したとのことです (両施設の誤入力データ表 エクセルファイル 6. エクセル 1 次データ検証結果)。現在、大阪刀根山医療センターの症例におけるハンプ投与の有無に関して、さらに調査を行っております。また、大阪刀根山医療センターの症例 333 例中 5 例で、第 2 肺癌に対する手術情報がデータベースに用いられていることが判明し、統計解析に用いるのは不適切と考え、同 5 例を含めた場合と除外した場合で別々に検証を実施しました。

② 新たなデータを用いた PNAS Figure 1A の検証

手術日の誤りを含めて予後を更新した 467 例のデータ (エクセルファイル 5. PNAS のデータ再々検証 200905) を用いて、無再発生存率、全生存率、癌特異的生存率を図 2 に記載しました。図 2 の無再発生存率 (DFS) が Figure 1A の再現になります。また、第 2 肺癌に対する手術情報 5 件について除外した場合の解析を図 3 に示しました。第 2 肺癌の手術情報を除外して解析を行っても、結果に大きな影響はないと考えられました。

また、図 3 で再現した、無再発生存曲線を、実際の Figure 1A と並べて比較を行いました (図 4)。予後更新によって、Log-lank 検定の p 値は異なるものの、有意差をもってハンプ投与群で無再発生存率が良好な成績であることが示され、PNAS Figure 1A との齟齬はないものと考えられました。一方で、PNAS のデータとしては使用されていませんが、今回予後を更新して解析した全生存率、癌特異的生存率に関しては両群に差はないという結果でした。

図 2 PNAS Figure 1A に用いた症例 (n=467) の予後を更新して解析した無再発生存率 (DFS)、全生存率 (OS)、癌特異的生存率 (Cancer specific death)

データベースBNP測定症例 (n=467 hANP群77例) PNAS Figure 1A 再現

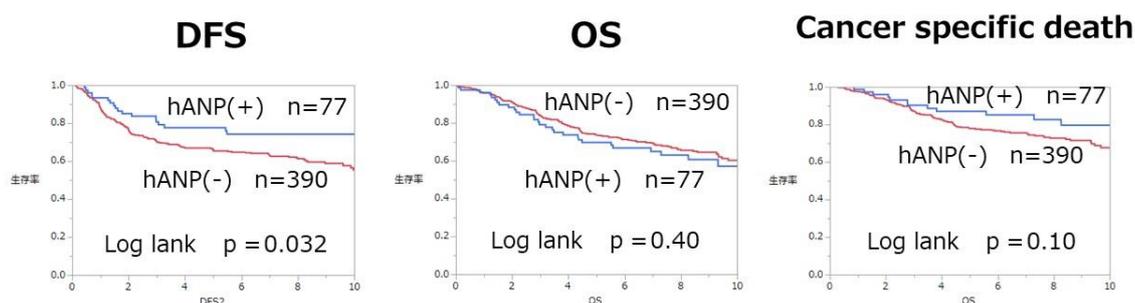


図3 PNAS Figure 1A に用いた症例(n=467)中5例分(第2肺癌の手術情報)を削除した場合(n=462)の無再発生存率(DFS)、全生存率(OS)、癌特異的生存率(Cancer specific death)

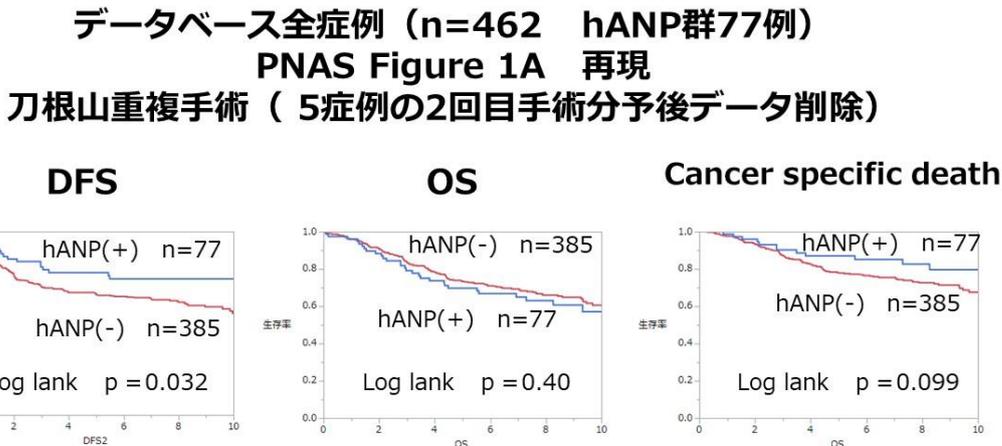
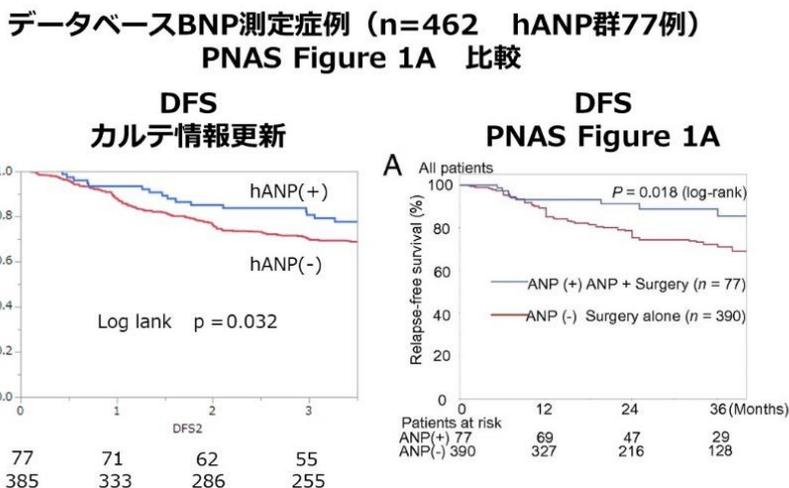


図4 図3の無再発生存曲線と PNAS Figure 1A の比較



③ 新たなデータを用いた PNAS Figure 1B の検証

PNAS の Figure 1B は、Propensity matched analysis を行っており、完全に再現することは困難ですが、年齢・性別・病理病期・組織型・BNP 値を調整因子とした場合のマッチング後のエクセルデータ (3. 130508 マッチング症例) が保管されていたことから、同データの BNP 値、年齢、性別を手がかりとして、予後に関するデータを同ファイルに再入力し (7. PNAS のデータ 200821 propensity)、マッチング後の症例について無再発生存率、全生存率、癌特異的生存率を図5に記載しました。さらに、図5で再現した、無再発生存曲線を、実際の Figure 1B と並べて比較を行いました (図6)。予後更新によって、Log-lank 検定の p 値は異なるものの、有意差をもってハンブ投与群で無再発生存率が良好な成績であることが示され、PNAS Figure 1B との齟齬はないものと考えられました。一方で、PNAS のデータとしては使用されていませんが、今回予後を更新して解析した癌特異的生存率に関しても、ハンブ投与群で良好な成績であることが示されました。今回両施設の症例データの検証で計 14 箇所の誤入力判明し、また 5 例で第2肺癌に対する手術情報が解析に使用されておりました。そのうち 2 件のデータ (6. エクセル 1 次データ検証結果 参照) が Figure 1B のデータとして使用されておりました。今後、大阪刀根山医療センターのハンブ投与に関する検証も加えて、症例のマッチングへの影響も含め再検証していく所存です。

図5 PNAS Figure 1Bに用いた症例(ハンプ投与群 n=77、被投与群 n=77)の予後を更新して解析した無再発生存率 (DFS)、全生存率 (OS)、癌特異的生存率 (Cancer specific death)

Propensity matched cases (hANP群77例 vs non-hANP群77例) PNAS Figure 1B 再現

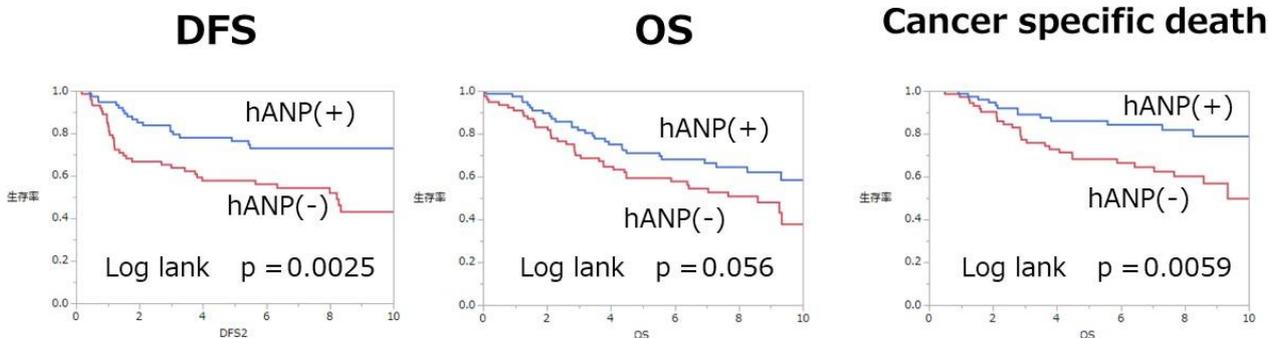
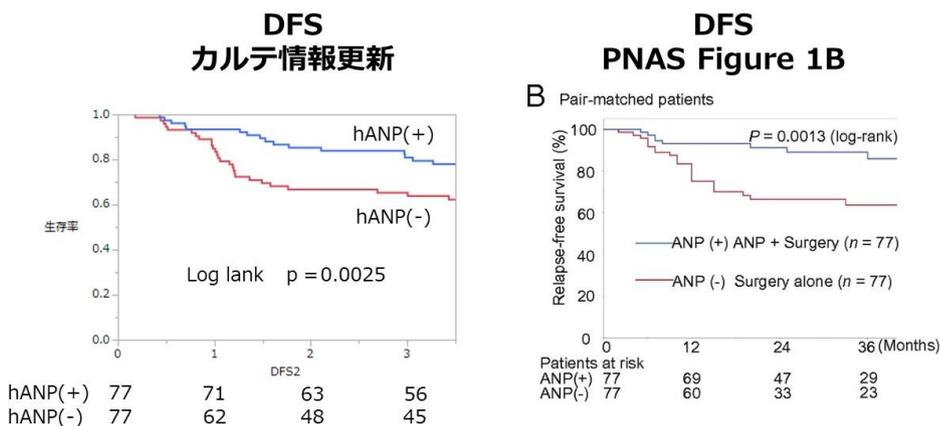


図6 図5の無再発生存曲線とPNAS Figure 1Bの比較

Propensity matched cases (hANP群77例 vs non-hANP群77例) PNAS Figure 1B 比較



PNAS Figure 1に関して、大阪大学呼吸器外科、大阪刀根山医療センター内で、現時点で可能な範囲で検証を行った結果を提出させていただきました。本来であれば、予後データも含め、論文作成時に使用したデータをカルテ情報と照合する必要がありますが、本研究のような後向き観察研究では、前向き介入研究や治験と異なり、症例報告書を作成しないことが一般的であり、予後データの調査日が通常明確になっていないため、予後データを遡って正確に検証することは困難と考えます。逆に、最新の予後データを用いた場合には、正確な予後データを容易に確認できますので、より真実に近い結果を改めて示すことができると考えております。

今後、大阪大学研究公正委員会によって、入力されたデータや解析の再検証が行われますので、特定不正行為の有無に関する最終結果と合わせて、できるだけ早く正式な報告を提出させていただきます。大阪大学における臨床データを用いたFigure 1の調査として、令和2年5月19日、6月10日予備調査を実施、7月27日日本調査の実施を決定し、8月1日に本調査委員会を設置、8月4日第1回調査委員会を開催しています。また、国循における基礎研究部分に関する調査は令和2年7月2日に予備調査開始、令和2年7月9日日本調査の実施を決定し、7月27日に本調査委員会を設置、9月4日に第1回調査委員会を開催しました。正式な調査結果の報告は年内に確定するとうかがっております。

当該論文 Figure 1 に対する上記の検証を参考にいただき、JANP study の研究の方向性についてご審議いただきたく存じます。何卒、よろしくお願いいたします。

以上