

令和2年9月10日

先進医療会議
先進医療技術審査部会
構成員各位

大阪大学医学部附属病院
病院長 土岐 祐一郎

研究活動上の特定不正行為ならびに

特定臨床研究「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP（ハンプ）投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験（Japan Human Atrial Natriuretic Peptide for Lung Cancer Surgery: JANP study）」（先進医療告示番号 B17）に関する報告

このたび、大阪大学医学部附属病院（以下、当院という。）において実施された臨床研究の中で、研究活動上の特定不正行為が認められましたので、ご報告いたします。また、この特定不正行為が認められたことによる現在実施中の特定臨床研究（先進医療）への影響やこれまでの経過、再発防止策等を含めて、以下にまとめてご報告いたします。

記

1 概要

平成29年12月8日付の文書にて、大阪大学研究公正委員会委員長及び国立循環器病研究センター（以下、国循という。）理事長に対して、過去に両機関に所属していた当院元医員（医師）/国循元室長（同一人物、以下元医員という。）が発表した21編の論文において、研究活動上の特定不正行為が疑われるとする告発があった。

この告発を受け、21編の論文のうち、大阪大学において臨床系論文13編、国循において基礎系論文8編の調査が行われた。その結果、合計5編の論文（臨床系論文2編、基礎系論文3編）で特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認められた。調査結果の詳細は、別添資料1に示す。現在、特定不正行為認定を受けて、5編の他の論文に対して追加調査が行われている。

特定不正行為が認定された臨床系論文のうち1編（別添資料1における論文#14）が、JANP studyの研究計画立案時の参考論文の一つとして引用されていた。この論文で公表された研究は、当院を含む2施設における慢性閉塞性肺疾患（COPD）合併肺癌手術患者を、周術期 hANP 投与群、Control 群の2群にわけ、臨床経過に係るデータをカルテより抽出し、両群間での術後心肺合併症について比較検討を行なった後ろ向き観察研究である。研究結果を公表する論文作成時に、結論を導き出すためのメカニズムとして示されたグラフを、臨床検査値を用いて作成するにあたり、カルテに記載された数値と異なる数値を用いたという

ことが、調査の結果判明した。なお、この特定不正行為は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号。以下「医学系指針」という。）における重大な不適合事案に該当するため、この報告書とは別に、大臣報告を行う予定である。

特定不正行為に関与した当院元医員が、JANP study の研究計画立案に関わっていたこと、上述の論文 # 14 が、JANP study の中でハンプを肺がん周術期に投与することの科学的妥当性を示すための参考論文の一つとして引用されていたこと、特定不正行為認定を受けて、追加調査を行うこととなった他の論文の中に、JANP study の仮説根拠となる重要な論文が 1 編含まれていることなどから、研究対象者への対応を含め、特定臨床研究ならびに先進医療としての JANP study のあり方について、令和 2 年 5 月より関係部局と協議しながら進めてきた。

特定不正行為自体は、研究者としての行動規範や研究倫理の欠如によるものが主な原因として考えられたが、論文に使用された研究データを個人が占有し、他の研究者とのデータ共有や確認がルール化されていなかったことも他の要因として考えられた。

本事案を受け、発生要因を十分に検証した上で、大阪大学として今後同様のことが生じないように再発防止策を講じていく所存である。

また、基礎となる研究活動上の特定不正行為が、付随する臨床研究に影響を与える場合、当該臨床研究や研究対象者に対して速やかに適切な対応ができるよう、当院としては、大阪大学と連携し、本事案での経験と反省を活かしつつ、臨床研究中核病院として責任を持って、実効性のある体制整備を行っていく所存である。

2 特定不正行為に関する調査についての概要（詳細については別添資料 1 を参照）

平成 29 年 12 月 8 日 大阪大学、国循に対して、両機関に所属していた研究者発表した 21 編の論文にねつ造及び改ざんの疑いがあるという告発があった。

○ 大阪大学における調査

平成 30 年 1 月 10 日 研究公正委員会は「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」に基づき、予備調査の実施を指示。

平成 30 年 3 月 22 日 研究公正委員会は予備調査委員会からの報告を受け、本調査の実施を決定。

平成 30 年 12 月 20 日から令和 2 年 2 月 18 日にかけて、合計 9 回の調査委員会を開催。

令和 2 年 2 月 18 日 本調査委員会から研究公正委員会へ調査結果の報告。

調査結果に対して、被告発者（元医員）からの異議申し立てがあり。

令和 2 年 3 月 24 日から 7 月 27 日まで、異議申し立てに対する対応。

○ 国循における調査

平成 29 年 12 月 12 日 「国立研究開発法人国立循環器病研究センターにおける研究活動の不正行為への対応等に関する細則」第 5 条の規定に基づき、予備調査委員会を設置。

平成 30 年 1 月 11 日 予備調査委員会にて、本調査の実施を決定。

平成 30 年 3 月 6 日から令和 2 年 3 月 10 日にかけて、合計 7 回の調査委員会とメール審議を開催。

令和 2 年 3 月 10 日 調査委員会において調査結果の報告書確定。

調査結果に対して、被告発者（元医員）からの異議申し立てがあり。

令和 2 年 3 月 25 日から 7 月 27 日まで、異議申し立てに対する対応。

以上、両機関による調査、異議申し立てに対する対応の後、特定不正行為と認定し、令和 2 年 8 月 11 日、文部科学省へ報告を行った。

3 特定不正行為と認められた論文と追加論文調査について

特定不正行為が疑われた論文 21 編のうち、合計 5 編の論文で特定不正行為が認定された。

告発された特定不正行為が疑われた論文・・・21 編

基礎系論文（国循で調査）・・・8 編→うち 3 編に特定不正行為を認定（①から③）

臨床系論文（大阪大学で調査）・・・13 編

後向き研究に関する論文・・・10 編→うち 2 編に特定不正行為を認定（④、⑤）

前向き研究に関する論文・・・3 編→特定不正行為はなし

- ① 「Protective effects of ghrelin on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice」 Peptides. 2016 Aug; 82:85-91（別添資料 1 の # 3 に該当）
- ② 「Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced granulocytopenia」 Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jul;78(1):191-7（別添資料 1 の # 4 に該当）
- ③ 「Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury」 Pulm Pharmacol Ther. 2014 Oct;29(1):24-3（別添資料 1 の # 12 に該当）
- ④ 「Inhaled Tiotropium to prevent postoperative cardiopulmonary complications in patients with newly diagnosed chronic obstructive pulmonary disease requiring lung cancer surgery.」 Surg Today. 2014 Feb;44(2):285-90.（別添資料 1 の # 13 に該当）
- ⑤ 「Low-dose human atrial natriuretic peptide for the prevention of postoperative cardiopulmonary complications in chronic obstructive pulmonary disease patients undergoing lung cancer surgery.」 Eur J Cardiothorac Surg. 2013 Jul;44(1):98-103（別添資料 1 の # 14 に該当）

特定不正行為と認定された上記 5 編の論文のうち、⑤が JANP study の研究計画書の中で、引用されている参考論文であるため、詳細にその内容について記載する。この論文を作成す

るにあたり実施された研究ならびに不正の概要は以下のとおりである。

平成 22 年 4 月 27 日大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会より研究実施の承認を得て研究開始。研究には、診療情報から必要な既存情報のみを抽出して利用。また、適切なインフォームド・コンセントの手続等を行った上で研究を実施した。

平成 20 年～平成 23 年の間の当院と国立病院機構大阪刀根山医療センターにおける慢性閉塞性肺疾患（COPD）合併肺がん手術患者を、周術期 hANP 投与群（51 例）、Control 群（151 例）の 2 群にわけ、臨床経過に係るデータを両機関のカルテより抽出し、両群間での術後心肺合併症について比較検討を行なった。

術後心肺合併症に関する両群間の比較において、hANP 投与群で合併症発生頻度が有意に低いことを示した。そのメカニズムを示すためのグラフ（Figure 2）において、両群における術後の炎症マーカー（WBC、CRP）の推移を示したが、そのグラフ作成時にデータを改ざん、ねつ造をすることで、有意差を示した結果を示した。調査委員会によりグラフの再現性に関する検証を行ったが、両群間での有意差は認められなかった。

すなわち、この論文⑤における結論である「COPD 合併肺がん手術時に、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（ハンプ）を投与することにより、術後心肺合併症が減った」という結論については正しかったものの、その結論を裏付けるためのメカニズム（術後の炎症反応が hANP 投与により有意に抑制されること）を示すグラフ作成時に不正行為が行われたものである。

これらの調査結果を受けて、大阪大学、国循では、元医員が関与したその他 5 編の論文についても調査を行うこととした。

○ 大阪大学における調査

令和 2 年 5 月 19 日、6 月 10 日 予備調査の実施。

令和 2 年 7 月 27 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。

令和 2 年 8 月 4 日 第 1 回 調査委員会開催。

○ 国循における調査

令和 2 年 7 月 2 日 予備調査開始。

令和 2 年 7 月 9 日 本調査の開始を決定し、7 月 27 日に本調査委員会を設置。

令和 2 年 9 月 4 日 第 1 回 調査委員会開催。

調査対象となった 5 編の論文のうち、以下の 1 編（※）については、「肺がん手術の術後再発予防にヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（ハンプ）周術期投与が有用である」という JANP study の仮説を科学的に示す根拠となる内容を含むものであるため、臨床研究への影響を考慮し、早急に調査を進める必要があると考えている。

（※）「Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial

cells.」 Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112:4086-91

JANP study の研究計画書の中に、以下の記載とともに、この論文を引用している。

- ・ 「これまでに行われた非ランダム化前向き臨床研究によって、手術+hANP 群は、手術単独群（対照群）と比較して術後 2 年無再発生存率が良好な成績であったことが示唆された」
- ・ 「我々がこれまでに行ってきた臨床研究の中で、従来の根治手術に上乗せする治療として、低用量 hANP 補充療法が有望な効果を示す可能性があることが示唆された」

4 JANP study 実施の経緯（別添資料 2）

平成 27 年 1 月 21 日 当院臨床研究倫理審査委員会にて JANP study 実施の承認を得た。

平成 27 年 3 月 10 日 先進医療としての研究実施の申請。

平成 27 年 5 月 7 日 第 30 回先進医療会議、第 29 回先進医療技術審査部会にて、先進医療としての臨床研究実施に関して「適」と判定された。先進医療告示番号 B17。

平成 27 年 6 月 1 日 研究開始。

平成 27 年 9 月 2 日 第 1 例目の症例登録が行われた。以後、研究計画に沿って、症例登録、プロトコル治療ならびに術後健康観察が行われた。

平成 29 年 6 月 29 日 335 例目の症例登録。（実質的には、これが最終の症例登録）

平成 29 年 7 月 5 日 当院未来医療倫理審査委員会において、大幅な SAE 報告の遅れ等実施体制の不備について議論。事務局体制を再整備した後に再審議することとし、研究全体を中断。

平成 29 年 10 月 19 日 第 63 回先進医療技術審査部会において、実施計画変更の報告遺漏について報告。

平成 30 年 1 月 18 日 第 67 回先進医療技術審査部会において、研究計画変更の報告遺漏に対する当院としての報告書を提出。（別添資料 3 「第 67 回先進医療技術審査部会 資料 3」）

平成 30 年 11 月 7 日 大阪大学認定臨床研究審査委員会で特定臨床研究への変更手続申請について審議。

平成 31 年 2 月 12 日 先進医療における変更申請（臨床研究法対応）が承認。

令和 2 年 3 月 28 日 研究活動上の特定不正行為と JANP study との関連について厚生労働省医政局研究開発振興課へ報告。

令和 2 年 5 月 20 日から 3 回に亘り認定臨床研究審査委員会で JANP study のあり方について審議。

令和 2 年 7 月 9 日 第 102 回先進医療技術審査部会において、JANP study のあり方等について審議。

令和 2 年 8 月 18 日 特定不正行為に関して公表。

令和 2 年 8 月 20 日 第 103 回先進医療技術審査部会において、JANP study のあり方等に

ついて再審議。

令和2年8月28日 認定臨床研究審査委員会において、JANP study を中断することで承認された。

5 特定不正行為に関する調査と JANP study 実施との関係

2 項「特定不正行為に関する調査についての概要」、前項「JANP study 実施の経緯」に示したとおり、特定不正行為に関する予備調査開始時には、すでに JANP study は実施されていた。また、本調査委員会設置を決定したのちに、JANP study を特定臨床研究への移行手続に関する認定臨床研究審査委員会への申請がなされていたことが確認できた。

つまり、大阪大学による特定不正行為に係る調査が実施されていたにもかかわらず、その調査結果が、当院において実施中である臨床研究へ及ぼす影響について当時議論がなされなかったことが確認できた。

「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」第12条の2において、「調査結果の公表に至るまで、申立者及び被申立者の意に反して外部に漏えいしないよう、これらの秘密を徹底しなければならない。」とされており、研究公正委員会から正式に当院への報告する規程はなかった。

平成30年1月10日に本件に関する予備調査を開始、平成30年3月22日に本調査実施を決定し、その旨は当該診療科責任者（研究総括責任医師）に伝えられたが、その時点では、JANP study への新たな患者組入は終了しており、全例観察期間に入っていたこと、研究総括責任医師等の医学的判断としては、周術期に投与したハンプが観察期間中の研究対象者の健康状態に影響を与えないと考えたことなどから、本調査の結果を待つこととしていた。調査結果が不確定な状況において、研究対象者へ不正確な情報を提供することが、必要以上に研究対象者の不安を煽る可能性があると考えたことも、臨床研究に関する議論が遅れた理由の一つであった。令和2年2月18日 研究公正委員会に特定不正行為に関する調査報告が出されたのちに、臨床研究へ及ぼす影響や、JANP study のあり方に関して関係者で協議を開始した。

6 JANP study への対応

1) 特定不正行為を認めた参考論文、追加調査が行われる論文と JANP study の関連、研究対象者に与える健康被害等の可能性

3 項に記載した通り、特定不正行為と認定された論文のひとつ（論文⑤）が、JANP study 研究計画立案時に参考論文の一つとして引用されている。「COPD 合併肺がん手術時に、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（ハンプ）を投与することにより、術後心肺合併症が減った」という結論を示している。ハンプは「急性心不全」治療薬として保険診療で安全に広く使われている薬剤であって、肺がん周術期にハンプを投与することは保険適応外の使用であるため、その安全性は一般的には示されていないのが現状である。先進医療として、JANP

studyにおいて肺がん周術期にハンプを保険適応外で投与する際の科学的妥当性を示すための根拠の一部として当該論文を引用した。論文⑤の結論自体は今回の調査において正しいことがわかったが、その結論を裏付けるためのメカニズム（術後の炎症反応が hANP 投与により有意に抑制されること）を示すグラフ作成時に不正行為を認めたことから、ハンプを肺がん周術期に投与することの安全性の一部に疑義が生じることとなった。JANP study に参加された 335 人の研究対象者のうち、周術期にハンプが投与されたのは 160 人であり、現在、全ての研究対象者が観察期間に入っている。

ハンプの薬物動態については、急性心不全患者に $0.1\mu\text{g/kg/分}$ の投与量で 60 分間持続静脈内投与したとき、血漿中濃度は投与後 30 分以内に定常状態に達したのち、投与終了とともに速やかに減衰する（消失半減期 α 相 2.8 分、 β 相 25.3 分）ことから、短時間作用の薬剤であることが知られている。JANP study において使用されたハンプ投与量は上記の 4 分の 1 以下であり、薬物動態から考えると術後遠隔期にハンプ投与による健康被害が生じることは想定されない。しかし、適応外に使用された薬剤の安全性については、注意深く検証する必要がある、特に術後に生じた有害事象とハンプ投与との関連については再検証する必要があると考えている。

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も 3 項に示すとおり、追加調査が予定されているが、そのうちの 1 編には、「肺がん手術の術後再発予防にヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（ハンプ）周術期投与が有用である」という JANP study の仮説を科学的に示す根拠となる内容を含むものであり、「肺がん再発予防の機序についての基礎的知見」等も示されている。すなわち 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、この論文についても特定不正行為が認められた場合には、肺がん周術期にハンプを投与することの妥当性が、安全性、有効性の双方の観点から失われることとなり、試験の根底が揺らぐ可能性がある。このため、早急に追加調査を行うと同時に、追加調査がなされる間、ハンプ投与による肺がん再発に与える影響についても、研究対象者の健康観察を継続して、注意深く検証する必要がある。

2) 元医員の JANP study への関わりについて

特定不正行為を行った元医員は、国立病院機構大阪刀根山医療センター、大阪大学呼吸器外科において肺がん手術を行った患者の臨床データを用いた観察研究等の結果をもとに、肺がん周術期にハンプを併用することで、肺がんの再発や転移を抑える効果があるという仮説をたて、国循で関連する基礎研究を実施し、肺がん再発予防の機序やハンプの有効性について報告した。その報告をもとに、元医員は国循元所長、大阪大学呼吸器外科元教授とともに JANP study を立案した。JANP study 研究計画書の作成は、元医員を含めた大阪大学呼吸器外科に所属する分担研究者により行われた。大阪大学呼吸器外科元教授を研究責任者（多施設共同研究の研究代表者）として大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会申請、先進医療申請を行った。元医員は 2017 年 7 月まで研究統括事務局（国循に設置）の

一員として他施設との調整業務を行った。元医員は研究対象者の診療や手術には一切関与しておらず、JANP study のデータ管理も行っていない。

現在、某市立医療センター呼吸器外科医員として診療業務に携わっており、JANP study に関連する業務は行っていない。

3) 研究対象者への説明

JANP study 研究計画立案時に参考にした論文の一部に、特定不正行為が認められたこと、その不正論文の著者が当該研究の立案に関与していた事実等を、大阪大学、国循と共同で、令和2年8月18日に公表を行った。

公表に先立ち研究対象者へ Patient Letter を送付し、以下の内容について通知を行った。

- ・大阪大学、国循に対して、元医員の発表した論文の一部に不正行為が認められたこと
- ・元医員は、JANP study の研究者の一人であったこと
- ・不正論文の一つが、JANP study でハンプを投与することの安全性を示すための参考論文であったこと
- ・元医員が関与した他の論文についても追加調査が行われること
- ・追加調査の対象となる論文の中に、肺がん抑制効果を示す JANP study の妥当性を示す根拠が示された論文が含まれていること
- ・ハンプ投与により研究対象者の健康に重大な影響は認められなかったこと
- ・引き続き研究対象者の安全性確保の観点から、健康観察を継続すること
- ・追加調査の結果により、本研究が中止される可能性があること
- ・研究対象者の不利益とならないよう適切に対応すること

4) JANP study のあり方と研究対象者の健康観察について

JANP study 研究計画立案時の参考論文に特定不正行為が認定されたことを受け、大阪大学認定臨床研究審査委員会において、JANP study 臨床研究継続の可否、研究対象者に対する対応等について以下のように審議が行われた。2020年5月20日、6月3日、6月15日、6月22日の4回にわたって審議が行われた。

- ・被験者保護の観点から研究対象者全員の安全性についてより厳重に調査を行う必要があること
- ・現行の研究計画書では術後30日以内の有害事象についてのみ報告がなされていたが、術後30日以降観察期間終了まで重篤な有害事象について検証が必要であること
- ・過去に生じた重篤な有害事象については遡って検証を行うこと
- ・大阪大学認定臨床研究審査委員会が継続的に JANP study 研究実施体制を監視することが必要であること
- ・適切な研究実施体制を再検討すること
- ・研究対象者負担を減らすこと

- ・ 研究対象者の健康観察を適切な枠組みの中で継続すること
- ・ 研究対象者に適切に説明を行うこと

以上の審議内容から、全てを満たすよう研究計画の変更を行った上で、特定臨床研究として研究継続することと意見を得た。

研究対象者保護の観点から、臨床研究を継続することの意義とその結果として生じる不利益を整理する必要がある、当院としては以下の通り検討を行った。

<特定臨床研究として継続することの意義>

現在、全ての研究対象者は肺がん術後の観察期間中である。JANP study プロトコルにおいても術後 30 日以降の観察期間中であり、研究計画に沿った治療介入要素はない。

研究対象者の安全性評価を適切に行っていくことに関しては、過去まで遡って有害事象の評価を行うことや一定の研究計画に沿って健康観察を行うことで十分に担保できる。特に、ハンプを保険適応外に、先進医療の枠組みで使用しているため、過去の有害事象を再検証することは重要なことである。

認定臨床研究審査委員会では、特定臨床研究を中止した場合に、同委員会による継続的な監視体制ではなくなる懸念が生じることが指摘された。本研究を継続する目的の一つとして、研究対象者の安全性の観察を行うことが最も重要であるため、特定臨床研究及び先進医療という制度の下で研究を継続することによって、定期的あるいはそれぞれの求めに応じて認定臨床研究審査委員会及び先進医療技術審査部会に状況の報告等がなされることが担保されるという意義は、研究対象者保護の観点から十分にあるものと考ええる。また、研究計画変更の中で、有害事象に関するハンプ投与との関連性に関して評価を行う第三者委員会（観察期間独立モニタリング委員会）を新たに設置することとした。委員会での審査・勧告内容を認定臨床研究審査委員会へ報告することとしており、適切に安全性評価がなされるものと考えられる。

一方で、これらの臨床研究以外（別途同意を得て観察研究を行う等）によって試験結果を得ようとする場合であっても、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき倫理審査委員会の監視の下に安全性の評価を行うこと等は可能であると考えられるが、これらの体制を新規に構築するまでには一定の時間が必要となることから特定臨床研究として継続することが妥当である。

<特定臨床研究として継続することで研究対象者に与える不利益>

上述の通り、現在、研究対象者は治療介入要素のない観察期間中にある。特定臨床研究の枠組みの中で観察を継続することは、検査介入（通常診療では行わないが、研究のためにのみ行う検査など）、観察介入（研究計画に沿った外来診察日程決定等）が想定される。本研究計画では、研究対象者の経過観察は半年ごとに計画されているが、肺がん術後の患者が肺がん診療ガイドラインに沿った外来通院をされる場合と比べて大差はない。また、研究計画では、観察日の設定を観察日±90 日と長期間の許容範囲を設けていることから、研究対象

者に対しての負担は極めて少ないと考えられる。つまり、特定臨床研究として継続することで、研究対象者に対する観察介入という影響はないと考えられる。

また、研究計画の変更により検査介入と考えられる全身 PET や骨シンチグラフィーを主治医の判断で行うこと（任意）とすることで、研究計画で規定されているその他の検査についても、肺がん診療ガイドラインに沿った日常診療とほぼ同様であるため、検査介入という影響についてもないものとする。

以上より、特定臨床研究として JANP study を継続することの妥当性はあるものと判断し、研究実施体制見直しに関しても十分に検討した上で、研究実施計画書の変更を行った。なお、前提として、特定臨床研究及び先進医療として継続した場合あるいは研究を中止した場合のいずれにおいても、研究対象者の健康観察を継続して行うとともに、過去に発生した有害事象を再度徹底的に検証する等の安全性に関する評価を適切に行うべきであるとする。

（研究計画の変更点）

・研究対象者の安全性評価

ハンプを保険適応外で使用するものの科学的妥当性の一部を示した論文の不正が発覚したことにより、JANP study でハンプをしたことによる研究対象者の健康被害について、過去の臨床経過を遡り再検討を行うことが必要と考えた。現行の研究実施計画書においては、術後 30 日までの有害事象を観察し、報告する規定としているが、術後 30 日以降観察期間終了までに生じた重篤な有害事象に関しても、ハンプ投与との関連性を再評価するために遡って検証することとした。

また、その期間に生じた重篤な有害事象に関しては、「観察期間独立安全性モニタリング委員会」を新たに設置し、重篤な有害事象に関する審査・勧告内容を踏まえて、研究代表医師が認定臨床研究審査委員会へ報告を行う規定を追加した。

・研究対象者への負担軽減の配慮

ハンプ投与による肺がん再発抑制効果への影響や安全性を確認するために研究対象者の健康観察は継続する必要がある。通常診療の中でも十分に実施可能であるとするが、適切な枠組みの中で実施されている臨床研究の中で、観察を行うことでより研究対象者保護につながることから、特定臨床研究を実施継続することとした。研究の枠組みの中で、研究対象者への介入的要素を可能な限り排除し、かつ、最新の肺がん術後のガイドラインに沿った健康観察が実施できるよう、検査介入要素となり得る「骨シンチグラフィー/全身 PET 検査」を主治医が必要と認めた場合に任意で実施するよう、研究実施計画書の変更を行った。

・研究実施体制の見直し

今回、研究不正を行った研究者が、JANP study 立案やその他の業務に関与していたことから、その他の研究立案に関与した者の削除等を含め、研究実施体制の見直しを行った。既に、研究不正を行った研究者は、研究分担医師からは削除されているが、その他、研究開始時の研究代表者、総括責任医師等を削除した。

術後 30 日以降の重篤な有害事象に関する審議を行う「観察期間独立安全性モニタリング委員会」を設置した。

また、これまで研究のモニタリングは、セントラルモニタリングを実施していたが、可能な限りオンサイトモニタリングを実施できるよう検討することとした（研究計画書上の変更点はなし）。

・同意説明書の変更

特定不正行為認定を受け、再度研究対象者への説明が必要となり、研究への参加継続についての意思を確認する必要がある、研究計画の変更があった際に、再同意取得をすることに関する手続についても追記した。

以上、大阪大学認定臨床研究審査委員会における審議内容、当院としての JANP study のあり方について、研究計画の変更を行った上で、先進医療技術審査部会へ報告を行った。

令和 2 年 7 月 9 日 第 102 回先進医療技術審査部会

当院からの審議依頼内容では判断材料不足として、再審議という結論。

令和 2 年 8 月 20 日 第 104 回先進医療技術審査部会

追加調査の対象となる論文のうち、JANP study の根拠となる論文の調査結果が出ないと継続の可否については判断できないとの結論で、特定臨床研究は中断するのが妥当ではないかという結論。中断中の研究対象者の健康観察継続方法ならびに安全性情報に関する情報の報告等を再検討するよう指示があった。

先進医療技術審査部会における助言をもとに研究計画書に以下の変更を行い、令和 2 年 8 月 28 日 緊急で認定臨床研究審査委員会を開催し、審議された。

- ・（今回の事案を含めた）重大な不適合が生じた際の研究中断基準の新設
- ・研究中断中の研究対象者の健康観察方法、安全性情報に係る有害事象報告等の方法を新設
- ・研究中断から再開に必要な要件や手続等

審議の結果、研究計画の変更に関しては承認とされ、今回の事案に関しては研究中断の基準に適合するとして、研究中断が指示された。さらに、研究の中断に関して、速やかに研究対象者へ説明を行なった上で、文書でその内容に関する確認書を取得することと指示された。

研究中断中の研究対象者の健康観察は、診療の中で主治医の裁量で継続して行われるが、

被験薬投与との関連性があるような疾病等が生じた際には、変更された研究計画書の手続に沿って、認定臨床研究審査委員会へ報告することとする。

また、令和2年9月10日の第105回先進医療技術審査部会において、追加調査の対象となっている論文に示された臨床データに関する検証結果を示すことにおいて、JANP studyの継続の可否について再度審議を仰ぐ予定である。

今後、追加調査の結果や大阪大学臨床研究審査委員会での審議内容等については、先進医療技術審査部会ならびに先進医療会議には継続的に報告を行い、適正な研究実施を続けていく所存である。

また、研究対象者に対しては、過日送付した Patient Letter に引き続き、特定臨床研究を中断し、研究とは別に健康観察を実施することを、その理由や経過等を記載した文書を作成し、説明を行なった。その方向性についての同意取得をいただいている状況である。

今後、特定臨床研究が再開された際には、再度文書を用いて説明を行なった上で、研究への参加継続の意思について再確認を行う予定である。

7 特定不正行為の発生要因

今回の特定不正行為の発生要因は、第一に研究者としての行動規範や研究倫理の欠如によるものと考えられる。なぜ、わざわざ改ざん、ねつ造を働く必要があったのかは、現時点では明らかになっていない。

また、共著者として記載されている研究分担者ならびに研究責任者による研究員データの共有、確認作業が不十分であったことも発生要因として考えられる。研究が実施されていた当時の医学系研究科では、大学院学生に対して入学時に、実験ノートの記載方法や研究倫理に関する大学院講義の受講を必須としていたが、研究データの取り扱いに関して明文化されたものはなく、論文に使用された研究員データを元医員が占有しており、責任者による研究データの確認がルールとして徹底されていなかった。

所属していた研究室での研究指導体制としては不十分であったと考えられる。元医員は所属していた研究室の大学院生であり、研究室内での指導を受ける立場であったが、論文データの解析、執筆時は他施設で勤務を行う体制であったため、研究室内の指導者がその役割を十分に果たしていたとは言えない状況であった。

8 特定不正行為が臨床研究へ与える影響について認識できなかった要因ならびに部会への報告が遅れた要因

5項に記載したとおり、大阪大学による特定不正行為に係る調査が実施されていたにもかかわらず、その調査結果が、当院において実施中である臨床研究へ及ぼす影響について当時議論がなされなかったことが確認できた。要因としては以下の点が考えられた。

・「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」第12条の2

「調査結果の公表に至るまで、申立者及び被申立者の意に反して外部に漏えいしないよう、これらの秘密を徹底しなければならない。」とされており、研究公正委員会から正式に附属病院への報告する規程はなかったこと。

- ・大学研究公正委員会より報告を受けた病院長から、附属病院研究総括委員会への報告を行うというシステムがなく、組織として特定不正行為と臨床研究の関連について議論する機会を設けていなかったこと。

- ・JANP study への新たな患者組入は終了しており、全例観察期間に入っていたことから、研究総括責任医師等の医学的判断としては、周術期に投与したハンプが観察期間中の研究対象者の健康状態に影響を与えないと考えたこと。

- ・調査結果が不確定な状況において、研究対象者へ不正確な情報を提供することが、必要以上に研究対象者の不安を煽る可能性があると考えたこと。

9 本事案を受けて当院としての対応

○ 他の論文調査

本事案を受けて、他の論文についても同様の特定不正行為が認められないか調査を行なった。

今回、特定不正行為があると疑われた 21 編の論文調査に関しては、上述の論文①、②の他、3 編で特定不正行為が認められた。別添資料 1 を参照。

その他、現在、元医員が筆頭著者、責任著者として公表された論文 5 編についても、大阪大学及び国立循環器病研究センターが、それぞれ第三者による調査委員会を設置し、分担、連携して、追加調査が行われている。

○ 研究者等の処分等

特定不正行為が認定された論文については、論文の取り下げの勧告を行うとともに、大阪大学の研究助成金の返還を求めた。

また、元医員は既に当院を退職しており、懲戒処分にはすることはできなかったが、大阪大学就業規則を準用して、懲戒解雇（相当）の処分を行なった。過日おこなわれた記者発表においては、元医員の実名を公表しており、それ相当の社会的制裁が加わったものとする。

さらに、研究指導を行っていた当院呼吸器外科学講座に対しては、研究指導責任および上述の現在実施継続中の他の臨床研究への影響等も鑑み、以下の対応をとるよう当院未来医療開発部に指示した。

- ・ 2022 年度末まで、当該講座の研究者が臨床研究 (JANP study を含む) を実施する際に、未来医療開発部から研究監視指導員（2 名）を配置させ、適正に研究が実施されることを監視すること。

10 現在の取り組みと再発防止策

○ 研究倫理に関する教育、指導の徹底

国（関係省庁）のガイドライン等及び平成 27 年 4 月 1 日に制定した「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」に基づき、医学系研究科における公正な研究活動の推進に関する規程を制定し、平成 27 年度から CITIJAPAN プログラム（現在は eAPRIN）の e-learning により、指定の 9 科目の受講を義務付け、研究不正の再発防止を図っている。

また、医学系研究科では、入学時において、実験ノートの記載方法や研究倫理の大学院講義を必須科目としており、研究科構成員全体の研究倫理に係る意識向上に努めている。

○ 研究活動により得られたデータの共有、保存に関する体制整備

加えて、平成 27 年に施行された「大阪大学における研究データの保存等に関するガイドライン」を定め、論文に使用した図表写真等の研究データを責任著者が確認の上、バックアップデータを保管する体制を整備している。

このように医学系研究科及び大学全体として、研究データの保存ルールの周知徹底と研究者の向上を目的とした研究倫理教育をさらに進めることで研究不正の再発防止を図る。その際、研究者が共著者となる場合において、当該研究に対する責任の自覚を促すよう周知していく。

○ 研究指導体制の強化

当該教室における研究指導体制については、論文作成時に教室責任者を含めた共著者が、論文に使用する 0 次データ、実験ノートを必ず確認することに加え、臨床データベースを電子カルテ上で作成しデータ解析の再現性について常に監視できる体制を既に構築している。

○ 特定不正行為に関する情報共有システムの構築

特定不正行為に係る調査に関しては、上述のように「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」第 12 条の 2 において、守秘義務について規定されているところではあるが、生命科学分野で論文不正が疑われた際に、臨床研究への影響の可能性を考え、附属病院への報告を行うシステムを構築する。附属病院（病院長）への報告がなされ、本事案のように、当該論文が、その時点で実施されている臨床研究への影響があると判断された場合、附属病院研究総括委員会において、できる限り早期に当該臨床研究のあり方について組織として検討するシステムも構築することとする。

○ 適正な臨床研究実施に関する支援体制の構築

当院未来医療開発部に研究監視指導員を配置し、適正に臨床研究が実施されるよう支援体制を構築する。当面の間、本事案に関連した当院呼吸器外科学講座の研究者が行う臨床研究に対して、研究監視指導員を 2 名程度配置することから運用を開始する。

以上の再発防止策を講じることで、今後、研究に係る特定不正行為が生じないよう、また、臨床研究への影響も考慮した上で、研究対象者の健康被害が生じることがないよう全力で取り組み、適正な研究実施にさらに邁進していく所存である。

以上