

第 20 回 臨床研究部会	資料 3 - 2
令和 3 年 3 月 3 日	

先進医療会議
先進医療会議先進医療技術審査部会
厚生科学審議会臨床研究部会
構成員各位

令和 3 年 2 月 12 日
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）の先進医療取り下げに関する報告

大阪大学および国立循環器病研究センターは調査の結果、平成 25 年から平成 28 年にかけて掲載された 5 編の学術論文において、両機関に所属していた元医師/元室長が、特定不正行為（ねつ造、改ざん）を行ったとし、令和 2 年 8 月 18 日に公表致しました。この中の 1 編が、先進医療として実施中の特定臨床研究「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）の参考論文でした。その後、国立循環器病研究センターにて、元室長がセンター所属時に執筆した 5 編について追加調査が実施され、JANP study の根拠論文を含む 2 編に特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認定され、令和 3 年 1 月 30 日に公表致しました。本臨床研究の代表施設である大阪大学医学部附属病院では、大阪大学医学部附属病院臨床研究総括委員会および認定大阪大学臨床研究審査委員会で審議され、科学的根拠の明らかでない仮説に基づいて臨床研究が立案・実施されたと判断し、当該特定臨床研究の中止及び先進医療の取り下げを決定致しました。ここに、今までの経過を記載するとともに、再発防止策および対応改善策をまとめましたので、ご報告申し上げます。このような事案が発生したことは誠に遺憾であり、臨床及び基礎研究に対する社会全体の信頼を損ない、研究にご協力いただいた方々をはじめ、関係する皆様に多大なご迷惑をおかけしたことを深くお詫び申し上げます。

[目次]

概要	P4
本文	P11
1：特定不正行為に関する調査および結果	P11
1) 大阪大学における調査	
2) 国循における調査	
3) 調査結果のまとめ	
2：JANP study 実施の経緯	P16
3：JANP study への対応	P23
1) 研究対象者に与える健康被害等について	
2) 研究対象者への特定不正行為公表時の説明について	
3) 特定臨床研究 JANP study の継続に関する審議と研究対象者への対応	
4：特定不正行為の発生要因	P32
5：特定不正行為に関する調査に対する医学部・医学部附属病院の対応とその課題	P34
6：関係者の処分	P36
7：今までの取り組みと新たな再発防止策	P37
1) 特定不正行為再発防止策	
2) 医学系研究科・医学部附属病院の対応改善策	
8：臨床研究実施体制を整備する上での留意点	P42

[別添資料]

- ・ 別添資料 1：研究活動上の特定不正行為に関する調査結果について（令和 2 年 8 月 18 日）
- ・ 別添資料 2：大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程（平成 28 年 4 月 1 日施行版）
- ・ 別添資料 3：研究活動上の不正行為に関する調査結果報告書
- ・ 別添資料 4：Patient Letter
- ・ 別添資料 5：Patient Letter
- ・ 別添資料 6：JANP study 主要評価項目報告書
- ・ 別添資料 7：同意説明文書_2.1 版（2020 年 9 月 11 日改訂）
- ・ 別添資料 8：臨床研究に関する研究不正への対応マニュアル旧版
- ・ 別添資料 9：大阪大学医学部附属病院における公正な研究活動の推進に関する規程
- ・ 別添資料 10：大阪大学医学部附属病院における研究データの保存に関するガイドライン
- ・ 別添資料 11：医学部附属病院における原著論文の確認に関する申合せ
- ・ 別添資料 12：原著論文の確認手順

- ・ 別添資料 13：研究倫理教育の実施について 医学系研究科版
- ・ 別添資料 14：研究倫理教育の実施について 医学部附属病院版
- ・ 別添資料 15：「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」への対応状況等に係る調査票
- ・ 別添資料 16：大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程（令和2年4月1日施行版）
- ・ 別添資料 17：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18条第1項に定める予備調査の運用について
- ・ 別添資料 18：臨床研究に関する研究不正への対応マニュアル新版

<概要>

平成 29 年 12 月 8 日付けの文書にて、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）理事長に対して、過去に両機関に所属していた大阪大学医学部附属病院（以下、阪大病院）元医員（医師）／国立循環器病研究センター元室長が発表した 21 編の論文において、研究活動上の特定不正行為（ねつ造及び改ざん）が疑われるとする申立てがあった。両機関による調査の結果、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）があったと認定され、令和 2 年 8 月 18 日に公表した。この中の 1 編が、先進医療として実施中の特定臨床研究「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）の参考論文であった。その後、国循にて、元室長がセンター所属時に執筆した 5 編について追加調査が実施され、JANP study の根拠論文を含む 2 編に特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認定され、令和 3 年 1 月 30 日に公表した。本臨床研究の代表施設である阪大病院では、阪大病院臨床研究総括委員会および認定大阪大学臨床研究審査委員会で審議され、科学的根拠の明らかでない仮説に基づいて臨床研究が立案・実施されたと判断し、当該特定臨床研究の中止及び先進医療の取り下げを決定した。ここに、今までの経過を記載するとともに、再発防止策および対応改善策をまとめたので、ご報告申し上げます。このような事案が発生したことは誠に遺憾であり、臨床及び基礎研究に対する社会全体の信頼を損ない、研究にご協力いただいた方々をはじめ、関係する皆様に多大なご迷惑をおかけしたことを深くお詫び申し上げます。

1：特定不正行為に関する調査および結果

両機関による調査の結果、合計 7 編の論文で特定不正行為（ねつ造、改ざん）があったと認定された。

<特定不正行為が認定された論文>

- (ア) 「Protective effects of ghrelin on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice」 Peptides. 2016 Aug; 82:85-91（別添資料 1 別紙 1 の # 3 に該当）
- (イ) 「Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced granulocytopenia」 Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jul;78(1):191-7（別添資料 1 別紙 1 の # 4 に該当）
- (ウ) 「Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury」 Pulm Pharmacol Ther. 2014 Oct;29(1):24-3（別添資料 1 別紙 1 の # 12 に該当）
- (エ) 「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 別紙 1 の # 13 に該当）

(オ) 「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別紙1の#14に該当：JANP studyの参考論文)

以上、令和2年8月18日公表分

(カ) 「Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells」. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 31;112(13):4086-91. (JANP studyの根拠論文)

(キ) 「Transcriptome analysis reveals a role for the endothelial ANP-GC-A signaling in interfering with pre-metastatic niche formation by solid cancers」 Oncotarget 2017 May 25;8(39):65534-65547.

以上、令和3年1月30日公表分

JANP studyの根拠論文(カ)については、「肺がん周術期にハンプを使用することが、肺がんの再発を抑制する」ことや、「肺がん再発予防の機序についての基礎的知見」が論じられている。同論文中には、阪大病院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)で行われた臨床データに関する内容が含まれていることから、大阪大学に対して調査の協力要請が行われた。大阪大学では令和2年8月1日、研究公正委員会に本調査委員会を設置して、阪大病院と大阪刀根山医療センターの患者情報に基づいて作成された同論文の臨床データ(当該論文のFigure 1)に関する研究不正の有無について調査が行われた。その他の基礎研究部分については、国循の不正行為調査委員会にて調査が行われた。大阪大学研究公正委員会は、令和2年12月25日に調査報告書を取りまとめ、その中で、Figure 1に特定研究不正はなかったと認定した。また、国循不正行為調査委員会は、令和2年12月3日に大阪大学調査委員会の委員長からのヒアリングを行い、Figure 1については特定不正行為には該当しないとした。しかし、国循同委員会にて調査を行った5編中、JANP studyの根拠論文(カ)を含む2編において、基礎研究部分に特定不正行為(ねつ造、改ざん)を認め、令和2年12月25日に調査報告書を取りまとめ、令和3年1月27日に最終報告を行っている。

2：JANP study 実施の経緯

元医員/元室長らは、肺がん手術の際、術前BNP高値症例群において術後心房細動の発生が有意に高くなることを報告し(下記(1))、このような高リスク症例に対して周術期ハンプ投与のプラセボ対照無作為化比較試験を行い、術中より3日間ハンプを低用量持続投与することによって術後心房細動の発生を有意に抑制できることを示した(下記(2))。さらに別の論文では高齢者(下記(3))や慢性閉塞性肺疾患合併症例(下記(4))に限っては心肺合併症を予防することを報告した。さらに、周術期にハンプが投与された肺がん手術症例群(ハンプ投与群)と同時期に施行された手術単独群(対照群)の臨床データを解析したところ、ハンプ投与群で術後無再発生存率が高いことが示された。このような臨床データの

解析に基づいて、国循で関連する基礎研究を実施し、ハンプによる肺がん再発予防の機序や周術期ハンプ投与の有効性について、上記臨床データを合わせて論文発表を行った（下記(5)）。

(1) Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Eur J Cardiothoracic Surg. 2010

(2) Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012

(3) Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2012

(4) Nojiri T, Inoue M, Maeda H, et al. Eur J Cardiothoracic Surg. 2013（特定不正行為認定）

(5) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015（特定不正行為認定）

上記報告をもとに、元医員/元室長は、研究代表者である国循元研究所長、研究総括責任医師（多施設共同研究の研究代表者）である大阪大学呼吸器外科元教授とともに、「肺がんの外科手術の際に、ハンプを投与することで、肺がんの再発や転移を抑える効果がある」という仮説のもと、JANP study を立案した。

研究開始までの手続きの流れは以下のとおりである。

- ・平成 27 年 1 月 21 日 阪大病院臨床研究倫理審査委員会にて JANP study 実施を承認
- ・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
- ・平成 27 年 6 月 1 日 研究開始

なお、元医員/元室長は、平成 29 年 7 月まで JANP study 研究統括事務局（国循に設置）の一員として、研究申請書類の作成に加え、定期的で開催される臨床事務局（大阪大学呼吸器外科）との Web 会議へ出席、他施設との調整業務等を行っていた。しかし、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。

3：JANP study への対応

平成 30 年 4 月 1 日に「臨床研究法」が施行され、本研究は、特定臨床研究として臨床研究法規制の対象となったため、平成 30 年 11 月 7 日に開催された認定大阪大学臨床研究審査委員会にて審査され、厚生労働大臣に実施計画を提出した上で研究を継続した。その際に、大阪大学呼吸器外科学元教授の異動に伴い、研究代表医師を大阪大学呼吸器外科学診療科長（呼吸器外科学現教授）に変更した。

JANP study 研究対象者の組入れは、平成 27 年 9 月から平成 29 年 7 月まで行われ、研究全体で 335 人にご参加いただき、160 名に対して肺がん（疑い）周術期にハンプが投与され、症例登録終了後は計画書に従い研究対象者の経過観察が実施された。本臨床研究中には、術後 30 日以内の重篤な有害事象について調査を行い、独立した第三者の安全性モニタリング委員会で審議を行った上で研究が実施された。これまでの結果からは、研究対象者の健康に重大な影響はなかったと考えられる。また、術後 2 年間の観察では、ハンプ投与と群と手術

単独群の肺がん再発率はそれぞれ 15.0%、16.2%であり、主要評価項目である 2 年無再発生存率には二群間に有意差を認めなかった。研究対象者の経過観察は術後 5 年間実施される予定であったが、特定不正行為の認定を受け、令和 3 年 1 月 28 日開催の阪大病院臨床研究総括委員会にて、JANP study を実施する科学的な妥当性が失われたことから、本臨床研究の中止を決定した。また、臨床研究中止について、認定大阪大学臨床研究審査委員会に諮り、承認を得た。

大阪大学および国循は、元医員/元室長が関与した論文の特定不正行為について、令和 2 年 8 月 18 日に公表を行なった。その際に、お詫びと JANP study 研究計画立案時の参考論文の 1 つに特定不正行為が認められたこと、元医員/元室長が当該研究の立案に関与していた事実等を記載した書面を研究対象者へ送付した。阪大病院は、研究対象者保護の観点から、特定臨床研究として研究対象者の健康観察を継続することが妥当であると考え、研究対象者に本臨床研究を継続する旨を説明した上で、研究への継続参加について再同意を取得した。これらの一連の手続については、厚生労働省先進医療技術審査部会に諮った上で行われた。しかし、令和 3 年 1 月 27 日、JANP study の立案時の根拠論文に特定不正行為が認定されたことから、研究代表施設として本研究を中止することとしたため、研究対象者へは、新たに根拠論文の不正が認定されたこと、それを受けて、お詫びと本研究を中止することを記載した書面を送付した。阪大病院では、令和 2 年 8 月より、JANP study 相談窓口専用電話を設置するとともに、相談窓口専用の E メールアドレスを作成し、随時対応できるように体制作りを行ってきたが、引き続き同様に研究対象者からの問い合わせに応じていくこととしている。また、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。これまで臨床研究実施に係る第三者性を持った独立モニタリング委員会による評価のもと、健康観察を実施していたが、今後は、阪大病院としては、新たな枠組みの中で、これまでと同様に第三者による評価を行いながら、適切に研究対象者の健康観察を継続する方針としている。

4：特定不正行為の発生要因

今回の特定不正行為が認定された 7 論文（大阪大学が認定した 2 論文は後ろ向きに臨床データを収集する研究である。国循が認定した 5 論文は、Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 の Figure1（不正は認められなかった。）は、後ろ向きに臨床データを収集する研究、それ以外は動物等を使用した基礎研究である。）の雑誌掲載時期は、大阪大学認定分は、平成 25 年から平成 26 年、国循認定分は、平成 26 年から平成 29 年である。このことを踏まえ、以下の要因を考えた。

①組織としての臨床研究の信頼性確保への取り組みが不完全であったこと

阪大病院が整備してきた臨床研究信頼性確保に関する体制整備は、主に前向き介入研究が対象となるものであり、特定不正行為が行われた研究は、後向き観察研究であったことから

ら、システムが十分に機能していなかった。

②組織として、特定不正行為に関する教育機会が不十分であったこと

阪大病院では、研究倫理に関する教育の機会の提供を組織として整備してきた。しかし、ねつ造、改ざん等特定不正行為に関する教育が強化されたのは、平成 27 年以降であった。したがって、論文が作成された当時の状況としては、組織として、ねつ造、改ざん等特定不正行為に関する教育機会が不十分であり、研究者として不適切な行動規範を生む要因になったと考える。

③元医員が所属していた呼吸器外科教室における研究指導体制が不十分であったこと

元医員は、大学卒業後 9 年目の平成 22 年 4 月に、大阪大学博士課程に入学し、平成 26 年 3 月に卒業している。その間、国循環研究員を兼務していた。この元医員は、身分上は呼吸器外科教室の大学院生であり、教室内検討会では指導を受けていたが、特定不正行為が行われた論文執筆において指導を受けることはなかった。

④指導教官との元データの共有・確認が実施されていなかったこと

特定不正行為が認められた 7 論文のうち 6 論文は、元医員が、first author（筆頭著者）と corresponding author（責任著者）を兼ねていた（そのうち 1 論文は責任著者 3 名のうちの一人）ことが示すように、元医員が主導的に研究を実施しており、指導教官との元データの共有や確認が十分に行われていなかった。

5：特定不正行為に関する調査に対する医学部・医学部附属病院の対応とその課題

特定不正行為に関する調査に対する医学系研究科・医学部附属病院の対応について検証を行った結果、研究公正委員会宛てに申立書が提出されてから、医学部附属病院が組織としての対応を審議するまで、2 年半かかっており、組織として当該特定不正行為が他の臨床研究等に与える影響等について、特定不正行為疑いの申立てがあった早期に議論されなかった。申立者及び被申立者の保護の観点から調査結果の公表まで、秘密の徹底が求められていたために、大阪大学、医学系研究科および医学部附属病院の三者間での情報伝達の不備が生じた。

6：関係者の処分

令和 2 年 8 月に公表された特定不正行為の認定に伴い、大阪大学として、元医員に対して懲戒解雇（相当）、元呼吸器外科教室教授に対して訓告の処分を行なった。

令和 3 年 1 月 12 日付の大阪大学研究公正委員会から、JANP study の根拠論文（Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 当該報告書 5 ページ（カ））の Figure 1 における研究不正に関する調査を行い本委員会で審議した結果、「特定研究不正はなかった」と判断したとの通知を受け、新たに研究者の処分を行わないと病院長が決定した。なお先進医療技術審査部会及び臨床研究部会等からの意見を踏まえ、臨床研究の実施が適正に行われていたかを検証し、令和 3 年 3 月 25 日開催予定の臨床研究総括委員会で追加

処分が必要か検討する。

7：今までの取り組みと新たな再発防止策

1) 特定不正行為再発防止策

①研究活動により得られたデータの共有、保存に関する組織としての体制整備

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」に基づき、医学系研究科および医学部附属病院では研究データの保存等に関するガイドラインを定め、平成 28 年 8 月より研究活動により得られたデータの共有、保存に関する組織としての体制整備を行い、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。今回の特定不正行為のように筆頭著者と責任著者を兼ねた場合においては、複数人による元データの確認が必要であり、責任著者にかわり他の教官が確認し署名するよう「研究データの保存等に関するガイドライン」および「原著論文に関する申合せ」「原著論文の確認報告書」を改訂するものとする。また、その実効性担保は、年 1 回、研究倫理教育副責任者が確認し、かつ医学系研究科長および医学部附属病院長に報告することとした。

②研究倫理に関する教育、指導の徹底

平成 20 年より、医学系研究科・医学部附属病院では、全研究者に対して毎年の臨床研究講習会の受講を必須とし、平成 29 年からは、系統的に臨床研究に関して学ぶことができる阪大病院独自の e-learning システム CROCO(Clinical Research Online Professional Certification Program at Osaka University)を運用し、研究者の受講を義務化し、組織として被験者保護に努めてきた。平成 27 年度から、CITI JAPAN プログラム（現在は eAPRIN）の e-learning より、「責任ある研究行為について」「研究における不正行為」「データの扱い」「共同研究のルール」「オーサiership」「盗用」「公的研究資金の取扱い」「利益相反」「研究における個人に関わる情報の取扱い」の 9 単元を 3 年ごとに受講することを義務付け、研究不正の再発防止を図っている。その実効性の担保として、「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」への対応状況等に係る調査票を毎年度末に大学本部に提出が義務付け、履行していない場合、大阪大学全体が管理条件を付されることになり、翌年改善されなければ間接経費の削減措置の対象となる。この取り組みを継続する。

③共同研究実施機関における適正な臨床研究実施支援体制の強化

当該特定不正行為においては、刀根山病院でデータの一致率が低かったことが判明している。このことから、臨床研究中核病院として、共同研究実施機関における教育研修を含む臨床研究実施体制の整備が不可欠である。阪大病院は、適正かつ効率的に多施設共同臨床研究を実施する体制を整備し、質の高い治験及び臨床研究の推進を図ることを目的に、平成 29 年度より関西圏を中心とした OCR ネット（大阪臨床研究ネットワーク）を構築し、現在 28 機関が参画している。OCR ネットにおいても、当事案を共有するとともに、教育研修を強化することで、適正な共同研究実施体制に取り組む予定である。しかし、日本において多施

設共同研究を推進する上では、教育研修を含む適正な臨床研究実施支援体制強化の全国的な展開が求められるが、後ろ向き観察研究について他施設の元データをどのように確認するかは、課題として残る。

④開発戦略に対応したデータ収集の指導と確認

特定不正行為と認定された論文の1つが、JANP studyの研究計画書の中で引用されている参考論文であった。この後ろ向き観察研究のデータは、エクセルで管理されていたために、修正履歴が残されていなかった。今後、開発戦略に対応した臨床研究のデータ収集および記録の手法に関して、病院長を委員長とする臨床研究総括委員会で、阪大病院および医学部としての方針を定め、令和3年7月を目途に研究者に通知する方針である。

⑤呼吸器外科教室の適正な臨床研究実施支援体制の構築

再発防止策の実効性を担保し、かつ適正な臨床研究を指導するため、呼吸器外科学講座の研究者が実施する臨床研究に対して、研究監視指導員を2名配置し、令和3年4月1日より2年間の予定で監視する。

2) 医学系研究科・医学部附属病院の対応改善策

①特定不正行為に関する大阪大学、医学系研究科・医学部附属病院の情報共有体制の構築

今回の事案では、大阪大学、医学系研究科および医学部附属病院の三者間での情報伝達において問題があった。生命科学分野における論文不正においては、その論文を参考文献や根拠論文として他の臨床研究や臨床試験が実施されている可能性がある。また、臨床試験においては、特定不正行為が確定していない疑いの段階においても被験者に好ましくない影響を与える可能性があり、関連する研究の中断・中止など被験者への即座の対応が求められる場合がある。速やかに調査結果が得られれば、適切に対応できるが、本事案のように、調査期間が長期間に及ぶこともあり調査結果を待たずに対応しなければならない場合もある。これらの点について、大阪大学、医学系研究科・医学部附属病院で、大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程（令和2年4月1日施行版）に基づき、臨床研究に関する研究不正への対応マニュアルを改訂し運用を開始した。そのことにより、研究不正等告発が、病院以外の医学部や本部事務機構の窓口で行われた場合においても、臨床研究に関連している事案であれば、大阪大学研究公正委員会が予備調査を実施する時点で医学系研究科長・病院長に通知され、申立て早期に臨床研究総括委員会で組織として対応策等が検討される。さらに、必要に応じて速やかに厚生労働省等関連部署へ報告されることとし、かつ、病院長が、新規組み入れ中止、中断、中止等を早期に判断し、被験者保護を優先した対応が速やかに行われる仕組みを構築した。

<本文>

1：特定不正行為に関する調査および結果

平成 29 年 12 月 8 日付けの文書にて、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）理事長に対して、過去に両機関に所属していた大阪大学医学部附属病院（以下、阪大病院）元医員（医師）／国循元室長が発表した 21 編の論文において、研究活動上の特定不正行為（ねつ造及び改ざん）が疑われるとする申立てがあった。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 編の調査が各々以下のスケジュールで行われた。（詳細は、別添資料 1「研究活動上の特定不正行為に関する調査結果について（令和 2 年 8 月 18 日）」を参照のこと）

1) 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」（別添資料 2）に基づき、予備調査委員会へ調査を指示した。

<予備調査の結果>

- ・ 今回の申立ては、元医員／元室長の論文において、同一論文内に掲載されたグラフ又は表の数値が、異なる検査項目であるにも関わらずグラフの形が類似していることや、異なる論文間で対象となる群が異なるにも関わらず、検査項目の数値が類似していることを指摘するものであった。
- ・ 論文のオリジナルデータの提出を元医員／元室長に求め、提出されたデータにより数値あるいはグラフの再現性について確認を行った結果、論文に記載された数値と矛盾はなかった。異なる論文間のグラフの類似については、過去の無作為化研究の被験者データが、後に実施された後向き研究のデータに含まれている場合には、異なる論文間での検査項目のグラフの類似性を生じた可能性があることが確認された。
- ・ しかし、二つの論文において、患者背景が異なるにもかかわらず、術後の検査データの経時的变化が同一である症例が複数あることが判明した。この同一性は極めて生じにくいことから、提出されたオリジナルデータを阪大病院のカルテ情報と照合を行った。結果として、双方に大きな齟齬は見られなかったが、照合されたのは阪大病院でのカルテ情報のみであり、他機関の症例データとの照合は予備調査の期限の関係もあり実施されなかった。

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以上の調査結果についての報告を受け、本調査の実施を決定した。本件の裁定には、論文のオリジナルデータと他機関が保有するカルテ情報との照合が必要不可欠であると判断した。

本調査に必要なデータの照合に時間を要したが、その後平成 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した。

<開催日時・内容等>

- ・ 第1回調査委員会（平成30年12月20日13:00-15:06）
委員長の選出、本件に関するこれまでの経緯説明、予備調査委員会における調査結果の報告、本調査の実施方針に関する検討
- ・ 第2回調査委員会（平成31年3月4日19:00-20:57）
研究公正委員会による調査（オリジナルデータとカルテ情報との照合）の結果を審議、今後の調査の進め方等に関する検討
- ・ 第3回調査委員会（平成31年4月23日19:00-21:30）
元医員／元室長の文書での回答内容の精査、元医員／元室長に対する口頭弁明
- ・ 第4回調査委員会（令和元年5月23日16:00-17:40）
元医員／元室長に対する口頭弁明結果の内容精査
- ・ 第5回調査委員会（令和元年9月17日19:00-21:00）
共著者への確認方法等の検討、調査結果のとりまとめ
- ・ 第6回調査委員会（令和元年10月15日19:00-21:00）
本調査委員会によるオリジナルデータとカルテ情報の精査及び共著者への確認の結果の審議
- ・ 第7回調査委員会（令和元年11月25日19:00-21:00）
調査結果のとりまとめ、オリジナルデータとカルテ情報の精査
- ・ 第8回調査委員会（令和2年1月30日18:00-21:30）
オリジナルデータとカルテ情報の精査結果等の審議
- ・ 第9回調査委員会（令和2年2月18日18:00-19:10）
調査結果報告書の作成

<調査委員会の結果の概要>

元データとなるカルテに記載された数値と異なる数値を用いて論文のグラフ等が作成されているものがあつた。確認可能なカルテ情報を用いた検証の結果、グラフの再現ができないう結論になつた。調査対象となつた13編の論文のうち、2編について特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認められた。

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をした。

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つた。

令和2年3月24日から7月27日まで、異議申し立てに対して対応した。

2) 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した。

<予備調査の結果>

- ・ 複数の論文において、コントロール画像の重複使用をしていたことが認められた。いかなる経緯で画像の重複使用がなされたのか、確認する必要があると判断した。
- ・ 棒グラフについては、偶然の一致の可能性も否定できないものの、コントロールデータの使い回し等様々な可能性が考えられるものが存在した。しかし、予備調査のレベルでは、告発書における指摘事項の合理性について判断するだけの根拠が不十分であると考えられたことから、本調査の実施が必要であると判断した。
- ・ プライマーと PCR の結果については、論文に記載された配列と実際に実験に用いられたプライマー配列、および論文の結果として記載されている RT-PCR の結果について、確認が必要であると判断した。

平成 30 年 1 月 11 日 予備調査委員会にて、生データ、実験ノート等の検証及び関係者への意見聴取等が必要と認め、「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 条第 4 項の規定により、本調査の実施を決定した。

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した。

<開催日時・内容等>

- ・ 第 1 回調査委員会（平成 30 年 3 月 6 日）
本件の概要及び経緯の説明、調査の進め方及び委員会の運営方針について
- ・ 第 2 回調査委員会（平成 30 年 7 月 26 日）
実験ノート及び生データ等の各種資料を基に実施した調査結果報告、抽出された疑義について検討し、元医員／元室長の事情聴取を決定
- ・ 第 3 回調査委員会（平成 30 年 10 月 4 日）
元医員／元室長のヒアリングを実施、ヒアリング結果について検討し関係者（共著者）の事情聴取を決定
- ・ 第 4 回調査委員会（平成 30 年 12 月 26 日）
当時の元医員／元室長が所属していた研究グループの上席者のヒアリングを実施、ヒアリング結果について検討し、元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生の事情聴取を決定
- ・ 第 5 回調査委員会（令和元年 5 月 27 日）
前研究所長のヒアリングと元医員／元室長が所属していたグループの上席者の再度ヒアリングを実施、ヒアリング結果について検討し、関係者（元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生や研究者等）の範囲を拡大し事情聴取を実施することを決定

- ・ 第6回調査委員会（令和元年9月5日）
関係者（元医員／元室長が所属していた研究グループの大学院生や研究者等）へのヒアリングを実施、今後の調査委員会の進め方及び報告書の作成について方針を決定
- ・ 第7回調査委員会（令和元年12月12日）
元医員／元室長のヒアリング及び弁明の聴取、調査報告書案の審議
- ・ 調査委員会メール審議等（令和元年12月16日から令和2年3月10日）
調査報告書の審議及び確定
- ・ 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
＜調査委員会の結果の概要＞

本来、数式が記入されているはずの欄の一部が空白となっている、又は特定の数値が入力されており、そのデータ（一次データ）を用いて二次データが計算され、その計算結果とは異なる二次データを用いて作図されているものなどがあった。調査対象となった8編の論文のうち、3編について特定不正行為（ねつ造、改ざん）が認められた。

調査結果に対して、被告発者（元医員／元室長）からの異議申し立てがあった。
令和2年3月25日から7月27日まで、異議申し立てに対して対応した。

その後、国循において、相談者（顕名）より以前の申立て以外で元医員が関与した論文について、相談があり、不正行為調査委員会において調査を行うべきと判断され、令和2年7月27日に、国循に調査委員会が設置された（詳細は、別添資料3研究活動上の不正行為に関する調査結果報告書」を参照のこと）。そのうち1編の論文が、JANP studyの根拠論文（Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 特定不正行為認定論文当該報告書5ページ（カ））であり、「肺がん周術期にハンプを使用することが、肺がんの再発を抑制する」ことや、「肺がん再発予防の機序についての基礎的知見」が論じられている。同論文中には、阪大病院および独立行政法人国立病院機構刀根山病院（平成31年より独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター）で行われた臨床データに関する内容が含まれていることから、大阪大学に対して調査の協力要請が行われ、大阪大学では令和2年8月1日に研究公正委員会に本調査委員会を設置して、阪大病院と刀根山医療センターの患者情報に基づいて作成された同論文のFigure 1（当該報告書21ページ 図AB）に関する研究不正の有無について調査を行い、国循の不正行為調査委員会に報告した。

国循の不正行為調査委員会は、令和2年9月14日から令和3年1月27日にかけて、合計8回の調査委員会とメール審議を開催した。

＜開催日時・内容等＞

- ・ 第1回調査委員会（令和2年9月14日）
本件の予備調査報告、調査の進め方、委員会の運営につて
- ・ 第2回調査委員会（令和2年10月8日）

検証結果について

- ・ 第3回調査委員会（令和2年10月15日）
関係者のヒアリング
- ・ 第4回調査委員会（令和2年11月4日）
追加調査を踏まえた関係者のヒアリング
- ・ 第5回調査委員会（令和2年11月27日）
追加調査を踏まえた関係者のヒアリング
- ・ 第6回調査委員会（令和2年12月3日）
大阪大学の調査結果について
- ・ 第7回調査委員会（令和2年12月25日）
調査委員会報告書について
- ・ 第8回調査委員会（令和3年1月27日）
不服申立て、調査委員会報告書について

<調査委員会の結果の概要>

大阪大学研究公正委員会は、令和2年12月25日に調査報告書を取りまとめ、Figure 1に特定研究不正はなかったと判断した。また、国循不正行為調査委員会は、令和2年12月3日に大阪大学調査委員会の委員長からのヒアリングを行い、Figure 1については特定不正行為には該当しないと判断した。しかし、国循不正行為調査委員会にて調査を行った5編中2編（当該報告書5ページ（カ・キ）において、基礎研究部分に特定不正行為（ねつ造、改ざん）を認めた。

調査結果に対して、元医員／元室長からの異議申し立てがあった。

令和3年1月8日から1月27日まで、異議申し立てに対して対応した。

3) 調査結果のまとめ

以上、両機関による調査、異議申し立てに対する対応の後、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）があったと認定された（令和2年8月18日公表分）。

<特定不正行為が認定された論文>

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（ア、イ、ウ）

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（エ、オ）

前向き研究に関する論文・・・3編→特定不正行為はなし

(ア) 「Protective effects of ghrelin on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice」 Peptides. 2016 Aug; 82:85-91（別添資料1別紙1の#3に該当）

- (イ) 「Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced granulocytopenia」 Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jul;78(1):191-7 (別添資料 1 別紙 1 の # 4 に該当)
- (ウ) 「Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury」 Pulm Pharmacol Ther. 2014 Oct;29(1):24-3 (別添資料 1 別紙 1 の # 12 に該当)
- (エ) 「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 別紙 1 の # 13 に該当)
- (オ) 「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 別紙 1 の # 14 に該当：JANP study の参考論文)
- さらに、国循による追加調査の結果、2 編の論文で特定不正行為(ねつ造、改ざん)があったと認定された。そのうちの 1 編が、JANP study の根拠論文である(以下、令和 3 年 1 月 30 日公表分)。
- (カ) 「Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells」. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 31;112(13):4086-91. (JANP study の根拠論文)
- (キ) 「Transcriptome analysis reveals a role for the endothelial ANP-GC-A signaling in interfering with pre-metastatic niche formation by solid cancers」 Oncotarget 2017 May 25;8(39):65534-65547.

2：JANP study 実施の経緯

以下に、経緯を時系列に記載する。

	JANP study	研究不正調査
平成 25 年 7 月	参考論文前項(オ)発表	
平成 27 年 1 月 21 日	阪大病院臨床研究倫理審査委員会にて JANP study 承認	
平成 27 年 3 月	根拠論文前項(カ)発表	
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 現・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	
平成 29 年 4 月 26 日	重篤な有害事象(SAE)として脳梗塞	

	4 例目が発生し、研究責任医師により新たな症例の登録を中断	
平成 29 年 5 月 17 日	阪大病院未来医療倫理審査委員会にて SAE 脳梗塞 4 例目について、独立安全性モニタリング委員会の結果をもとに審議した結果、研究継続を承認	
平成 29 年 7 月 5 日	335 例目の症例登録（最終症例登録）	
平成 29 年 7 月 5 日	阪大病院未来医療倫理審査委員会において、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、研究中断を指示。	
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を報告	
平成 29 年 12 月 8 日		参考論文について特定不正行為に関する申立て
平成 30 年 1 月 10 日		予備調査委員会を設置
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阪大病院としての報告書を提出。	
平成 30 年 3 月 22 日		本調査実施を決定
平成 30 年 11 月 7 日	認定大阪大学臨床研究審査委員会（CRB）で特定臨床研究へ移行手続きおよび症例数変更等審査承認	
平成 30 年 12 月 13 日	第 79 回先進医療技術審査部会において、変更申請（臨床研究法対応、症例数変更等）が承認。	
令和 2 年 2 月		大阪大学は、参考論文の特定不正行為を認定（別途国循で行われていた他論文の調査については 6 月に不正を認定。以降、発表まで異議申し立てへの対応等）

令和2年5月～6月	CRBでJANP studyについて審議(4回)、試験計画を変更し継続することで承認	
令和2年6月～7月		相談者(頭名)より根拠論文を含む論文について国循に相談、予備調査及び本調査を決定
令和2年7月9日	第102回先進医療技術審査部会に参考論文の研究不正を報告、JANP studyの継続を申請したが判断材料不足として継続審議	
令和2年8月18日		参考論文の特定不正行為に関して公表
令和2年8月20日	第104回先進医療技術審査部会で再度審議、試験を中断した上で根拠論文の臨床部分の調査を指示	
令和2年8月28日	CRBでJANP studyの中断を承認	
令和2年9月10日	第106回先進医療技術審査部会に根拠論文のFigure1(臨床部分)の自己調査結果を報告、JANP studyの条件付き再開を承認。一方で、追加の論文不正調査の令和2年年内の報告を指示	
令和2年12月10日	第109回先進医療技術審査部会で根拠論文の特定不正行為に係る調査の進捗について報告。調査が年内には終了せず、試験を中断することが阪大病院臨床研究総括委員会及びCRBで承認されたことを報告	
令和3年1月27日		根拠論文の特定不正行為を認定
令和3年1月28日	阪大病院研究総括委員会でJANP studyの中止を決定	
令和3年1月29日	CRBでJANP study中止報告を承認	
令和3年1月30日		根拠論文の特定不正行為の認定及びJANP study中止について公

		表
--	--	---

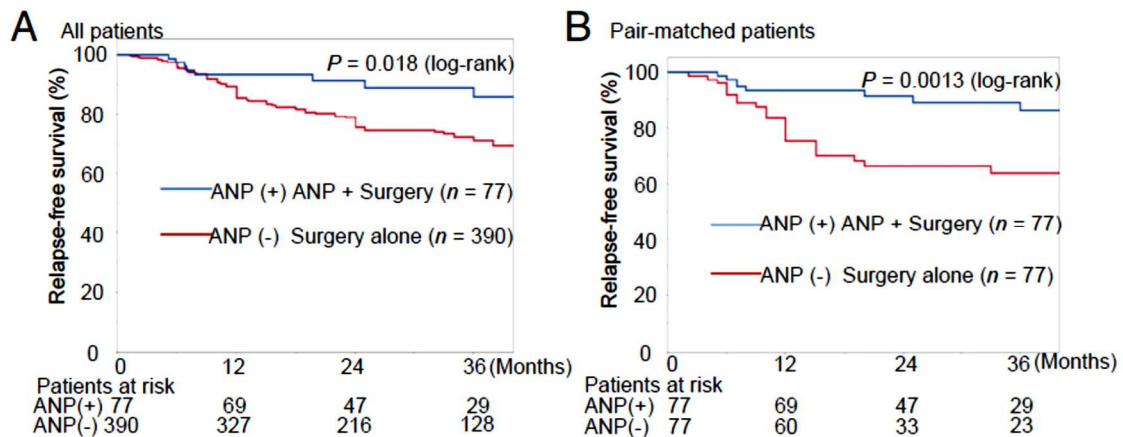
ナトリウム利尿ペプチドファミリーは3種類のリガンド（心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide; BNP)、C型ナトリウム利尿ペプチド (C-type natriuretic peptide; CNP)) と、3種類の受容体 (guanylyl cyclase (GC) -A、GC-B、クリアランス受容体) から構成される生体恒常性維持システムである。ANP と BNP は心臓 (ANP は主に心房、BNP は主に心室) より分泌される循環ホルモンであり、両者は GC-A 受容体に結合し、cGMP をセカンドメッセンジャーとして、利尿作用、血管拡張作用などの生理活性を発現し、心負荷軽減作用に加え、心臓局所では心筋肥大抑制・心筋線維化抑制作用などの心保護作用を有する。ANP、BNP とともに、心臓の機能が低下して心臓への負担が大きいほど多く分泌され数値が高くなるため、心不全の診断として、それらの血中濃度が心不全の診断や予後予測のバイオマーカーとして全世界で使用されている。また同時に、ANP、BNP とともに心不全治療薬として臨床応用されており、本邦では ANP (総称名; ハンプ、一般名; カルペリチド) が平成7年より急性心不全治療薬として承認され、循環器領域で広く使用されている。また、米国ではすでに BNP が心不全治療薬として使用されている。

特定不正行為を行った元医員は、刀根山病院において肺がん手術を行った患者さんの臨床データを用いた観察研究等の結果をもとに、術前 BNP 高値症例群 (≥ 30 pg/ml) において術後心房細動の発生が有意に高くなることを報告した (Nojiri T, Maeda H, Takeuchi Y, et al. Eur J Cardiothoracic Surg. 2010)。肺がん術前に BNP がすでに高い症例は、術前より心機能低下や呼吸機能低下による心負荷を有していると考えられ、肺切除によってさらに心臓に負担がかかることで術後合併症を起こすと考えられる。肺がん術前の BNP 値が、術後心肺合併症の予測因子になることは、他グループからも報告されている (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Amar D, Zhang H, Shi W et al., J Thorac Cardiovasc Surg. 2012)。そこで、刀根山病院呼吸器外科にて、肺がんの術前に BNP 高値を呈する高リスク症例に対して、心不全薬のハンプを投与することで術後合併症を抑制できることを仮説として、周術期ハンプ投与のプラセボ対照無作為化比較試験を行った。ハンプの投与量・投与期間は、循環器領域のハンプの臨床試験 (Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Lancet. 2007、Sezai A, Hata M, Niino T, et al. J Am Coll Cardiol. 2010) と同様に設定し、術中より3日間ハンプを低用量持続投与 (0.025 microg/kg/min) した。元医員は、刀根山病院での臨床研究の結果から、術中より3日間ハンプを低用量持続投与することによって術後心房細動の発生を有意に抑制できることを報告した (Nojiri T, Yamamoto K, Maeda H, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012)。その後、元医員は平成21年4月に刀根山病院より阪大病院へ異動した。阪大病院でも、肺がん術前に BNP 高値で心負荷を有する場合に、術後心肺合併症を発症するリスクが高いため、ハンプを術中より低用量持続投与を実施した。刀根山病院と阪大病院の臨床データを解析したところ、術前 BNP 高値を呈する慢性閉塞性肺疾患合併肺がん症例

(Nojiri T, Inoue M, Maeda H, et al. Eur J Cardiothoracic Surg. 2013; 特定不正行為認定論文 当該報告書 5 ページ (オ))、および術前 BNP 高値を呈する高齢者肺がん症例 (Nojiri T, Inoue M, Yamamoto K, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2012) において、ハンプを術中より 3 日間低用量持続投与することによって術後心肺合併症を予防することを報告した。

特定不正行為認定論文 (オ) については、平成 22 年 4 月 27 日阪大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が開始された (承認番号 09294)。診療情報から必要な既存情報のみを抽出して行う研究であり、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が実施された。平成 20 年～平成 23 年の間の阪大病院と独立行政法人国立病院機構刀根山病院(平成 31 年より独立行政法人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合併肺がん手術患者さんを、ハンプ投与群 (51 例)、コントロール群 (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が行われた。術後心肺合併症に関する両群間の比較において、ハンプ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論文中のグラフ (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、有意差のある結果を示した。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 (オ) における結論である「慢性閉塞性肺疾患合併肺がん手術時に、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 (術後の炎症反応がハンプ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。

その後、大阪大学呼吸器外科、刀根山病院にて、周術期にハンプを投与された肺がん手術症例群 (手術+ハンプ群) の臨床データを解析したところ、同時期に施行された手術単独群 (対照群) と比較して、術後無再発生存率が良好な成績であったことが示唆された (下図 A)。傾向スコアマッチング法にて患者背景に関して共変量のバイアスを小さくする調整を行い、手術+ハンプ群と対照群を比較したところ、前者の無再発生存率は後者に比して有意に高値であった (下図 B)。元医員は、このような臨床データの解析に基づいて、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、ハンプによる肺がん再発予防の機序や周術期ハンプ投与の有効性について、上記臨床データを合わせて論文発表を行った (Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 特定不正行為認定論文 当該報告書 5 ページ (カ)、下図 AB は同論文の Figure 1 に相当)。

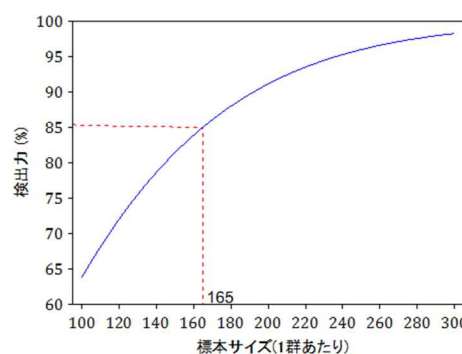


上記報告をもとに、元医員は国循元所長、大阪大学呼吸器外科元教授とともに JANP study を立案した。JANP study 研究計画書の作成は、元医員を含めた大阪大学呼吸器外科に所属する分担研究者により行われた。国循元所長を研究代表者、大阪大学呼吸器外科元教授を研究総括責任医師（多施設共同研究の研究代表者）として、平成 27 年 1 月阪大病院臨床研究倫理審査委員会（当時の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した臨床研究を審査する委員会）にて承認された。また、平成 27 年 5 月元教授を研究総括責任医師として先進医療申請し「適」と評価され、6 月より実施された。元医員は平成 26 年 3 月大阪大学博士課程卒業後、平成 26 年 4 月より国循生化学部室長に就任し、平成 29 年 7 月まで研究統括事務局（国循に設置）の一員として、研究申請書類の作成に加え、定期的で開催される臨床事務局（大阪大学呼吸器外科）との Web 会議へ出席、他施設との調整業務等を行っていた。しかし、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。

平成 29 年 4 月 26 日重篤な有害事象（Serious Adverse Event、以下 SAE）として脳梗塞 4 例目が発生し、研究責任医師により新たな症例の登録を中止した。同年 5 月 17 日阪大病院未来医療倫理審査委員会（阪大病院における倫理審査委員会の再編成による変更）にて SAE 脳梗塞 4 例目について、独立安全性モニタリング委員会の結果をもとに審議した結果、研究継続が承認された。しかし、同年 7 月 5 日同委員会において、その他の安全性情報 6 件、SAE1 件の報告の遅延が報告され、研究中断が指示された。平成 29 年 7 月 28 日には、平成 28 年 12 月 26 日に同委員会で承認された試験期間延長につき厚生労働省医政局に変更申請を行っていないことが発覚した。これらの報告遅延や報告不備の原因として、本試験の国循統括事務局、大阪大学呼吸器外科臨床事務局が二局体制で携わることで、各種届出の責任の所在が不明確であったことが挙げられた。そこで、平成 29 年 8 月 2 日に、国循の倫理審査を阪大病院未来医療倫理審査委員会へ委託することで一元化を図ると同時に、研究代表者を大阪大学元教授として事務局体制の見直しを行った。さらに、未来医療倫理審査委員会の指示により、事務局体制について、阪大病院未来医療開発部監査室による監査を行い、安全性情報に係る運営体制、役割分担、責任範囲、手続き所要時間制限の明確化等の改善が

行われたことを確認した。このように、事務局体制および研究実施体制を、大阪大学を主体とする一元的体制を構築した上で、平成 29 年 11 月 9 日に厚生労働省医政局研究開発振興課へ本経緯の報告を行った。なお、平成 29 年 8 月以降は、事務局体制が変更されたこと、また元医員が米国へ研究留学したことから、元医員は JANP study へは、関与していない。

平成 29 年 11 月 29 日に開催された阪大病院未来医療倫理審査委員会にて、試験の中断による影響を考慮し、目標とする症例組み入れを達成するために、症例登録期間（研究期間）延長を申請した。しかし、同時期には日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）等の肺癌手術症例に対する臨床研究が進められており、JANP study 参加施設の多くが JCOG に所属していたため、試験再開後に症例登録が減少する懸念が



事務局でも議論された。また、本試験では、被験者の安全性を確保し、臨床試験の信頼性を向上させることを目的として、あらかじめ定めた中央モニタリング計画書に基づき、30 例目の症例がプロトコル治療開始後 30 日を経過した以降、1 ヶ月に 1 度の割合で中央モニタリングを実施してきた。本試験では、解析除外例が生じることを 20% 強考慮し目標組み入れ症例数を 500 例としたが、平成 29 年 5 月 25 日（データカットオフ日：平成 29 年 5 月 22 日）に報告された中央モニタリングにおいて、登録後の病理診断により良性腫瘍であることが判明した症例は 323 例中 12 例（3.7%）であり、術後の定期的観察ができない等の不適格例は 0 例（0%）であったことから、解析除外例が当初の想定よりも大幅に低いことが明らかになった。どの程度の再発イベントが生じているかを正確には把握できていないが、試験計画時の想定のままとして（無治療群の 2 年生存率 70%、ハザード比 0.5）、症例数と検出力の関係は上図のとおりである。脱落率が計画時に想定していたもの（20%から 30%）よりも相当に低いこと（5%未満）も考え合わせると、症例数合計 330 例以上あれば、脱落症例を考慮しても、検出率は低くとも 80%以上を確保できると考えられた。現状の想定のまま試験を継続した場合、解析に必要な最小症例数を大幅に超え、必要以上に被験者を組み入れてしまう可能性が高いことから、倫理的な観点を踏まえ、組み入れ目標例数を 500 例から既登録例数 335 例に変更することにした。この結果、平成 29 年 7 月 5 日（平成 29 年 6 月 27 日がハンプ投与群として最終症例登録）が、最終症例登録日となった。

平成 30 年 4 月 1 日に「臨床研究法」が施行され、本研究は、特定臨床研究として法規制の対象となったため、症例数変更を伴う実施計画について、平成 30 年 11 月 7 日に開催された厚生労働大臣認定大阪大学臨床研究審査委員会でも審査され、厚生労働大臣に実施計画を提出した上で研究を継続した。その際に、研究責任医師大阪大学呼吸器外科学元教授の異動に伴い、研究代表医師を大阪大学呼吸器外科学診療科長・現呼吸器外科学教授に変更した。また、平成 31 年 2 月 12 日に、先進医療における変更申請（臨床研究法対応）が承認された。

3：JANP study への対応（時系列は、2：JANP study 実施の経緯の表を参照のこと）

1) 研究対象者に与える健康被害等について

JANP study に参加された 335 人の研究対象者のうち、160 人に周術期にハンプが投与され、現在全ての研究対象者が観察期間に入っている（平成 29 年 6 月 27 日がハンプ投与群の最終症例登録）。

特定不正行為と認定された論文の一つ（Nojiri T, Inoue M, Maeda H, et al. Eur J Cardiothoracic Surg. 2013 当該報告書 5 ページ（オ））が、JANP study の参考論文の一つとして、「慢性閉塞性肺疾患合併肺癌手術時に、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少した。」という結論を引用している。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るが、肺癌周術期にハンプを投与することは保険適応外使用であるため、その安全性は示されていないのが現状である。先進医療として、JANP study において肺癌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ていた。当該論文の結論自体は、今回の不適正論文に関する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として考えられた術後の炎症反応がハンプ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、ハンプを肺癌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。

ハンプの薬物動態については、急性心不全患者さんに $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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、循環器領域の臨床試験（J-WIND-ANP 試験）と同様の投与量であることから、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、特定不正行為が認定された論文（Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 当該報告書 5 ページ（カ））には、「肺癌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、「肺癌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ため、肺癌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たこととなった。ハンプ投与による肺癌再発に与える影響については、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。

また、JANP study 全体で、重篤な有害事象についてはこれまでに 20 件報告されている。そのうち 10 件は、有害事象報告時に、ハンプ投与との因果関係が完全に否定できないものとして安全性モニタリング委員会に報告されていた。しかし、これらの有害事象の大半が、通常の肺がん術後にも見られ得る既知の合併症であり、ハンプ投与に特有の有害事象として注意が必要とされているものではないことから、現時点では、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ていないと判断している。安全性モニタリング委員会においても、同様の意見であり、臨床研究の継続は可能であると判断された。今後、その他の有害事象も含めて、更に詳細な検討を行う必要があり、その結果については、総括報告書等において明らかにしていく。

2) 研究対象者への特定不正行為公表時の説明について

令和 2 年 8 月 18 日に、大阪大学および国循は共同で今回の特定不正行為を公表したが、その際に、JANP study 研究計画立案時に参考にした論文の 1 つに特定不正行為が認められたこと、被告発者である元医員が当該研究の立案に関与していた事実等をあわせて公表した。公表に先立ち研究対象者へ書面（お詫びと経緯説明、対応等：別添資料 4）を送付し、以下の内容について通知した。

- ・ 大阪大学、国循に所属した元医員が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

研究対象者への説明は、研究参加施設において可能な限り対面または電話で実施し、書面には、問い合わせ先として 2 か所を記載した。臨床研究に関することについては、大阪大学呼吸器外科学 JANP study 相談窓口専用電話を設置するとともに、相談窓口専用の E メールアドレス：janp@thoracic.med.osaka-u.ac.jp を作成し、随時対応できるように体制作りを行った。また、当該書面に関することについては、認定大阪大学臨床研究審査委員会被験者保護室相談窓口の電話番号を記載した。さらに、分担施設では、各施設の問い合わせ先を記載した文書とともに、研究対象者に送付した。

その結果、JANP study 相談窓口専用電話への問い合わせが 1 件、E メールでの問い合わせが 1 件であった。前者は、医学の進歩のために JANP study に参加したにもかかわらず、

そのご厚意が無駄になることに対するご意見であり、JANP study 継続に関して審議中であり、継続が承認された場合にはハンプの安全性・有効性について引き続き検証を行うことをご説明したところ、研究が継続された場合には研究への継続参加についてもご納得いただいた。また、後者は現在起こりえる健康被害についての問い合わせであり、ハンプの薬理作用時間等をご説明することで、周術期のみ投与されたハンプの健康被害が現在問題になる可能性は極めて低いことをお伝えし、さらに今後も研究対象者の健康状態を慎重に経過観察していくことを説明したところ、研究への継続参加についてもご納得いただいた。また、大阪大学呼吸器外科の外来において、研究対象者 1 名より電話相談と同様のご意見を頂戴したが、研究の経緯をご説明し、研究への継続参加についてもご納得いただいた。その他、通院されている研究対象者へ対面での説明を行った。

令和 3 年 1 月 30 日に、大阪大学および国循は共同で根拠論文を含む学術論文 2 編の特定不正行為を公表したが、その際に、JANP study 研究計画立案時の根拠論文に特定不正行為が認められたこと、特定不正行為に関与したと認定した元医員／国循元室長が当該研究の立案に関与していたこと、特定不正行為があったと認定した研究に係る論文等の内容について責任を負う者として認定した研究者が研究開始時の研究代表者であった事実等をあわせて公表した。また、公表に先立ち、研究対象者へ書面（別添資料 5）を送付し、以下の内容について通知した。

- ・ 元医員が筆頭著者または責任著者として執筆した他の論文（合計 5 編）の不正に関する追加調査を行い、2 編で不正行為が認められたこと
- ・ 新たに不正認定された論文の 1 編で、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ていたこと
- ・ 元医員は、JANP study の研究者の一人であったこと
- ・ JANP study の科学的妥当性が失われたこと
- ・ 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
- ・ 研究対象者の安全性確保の観点から、新たな観察研究の枠組みの中で、健康観察を継続する必要があること
- ・ 新たな観察研究では、ハンプによって患者様に不利益が生じていないかを、研究者による報告だけでなく、外部の監視を加えることで正確な報告であることを確認し、さらに外部の専門家からなる委員会でハンプとの因果関係について評価する体制を構築すること
- ・ 新たな観察研究に関して、担当医師より対面で説明させていただくこと
- ・ 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

研究対象者への説明は、研究参加施設において可能な限り対面または電話で実施し、書面には、問い合わせ先として 2 か所を記載したことは、令和 2 年 8 月 18 日の公表時と同様である。

3) 特定臨床研究 JANP study の継続に関する審議と研究対象者への対応

①認定大阪大学臨床研究審査委員会における審議

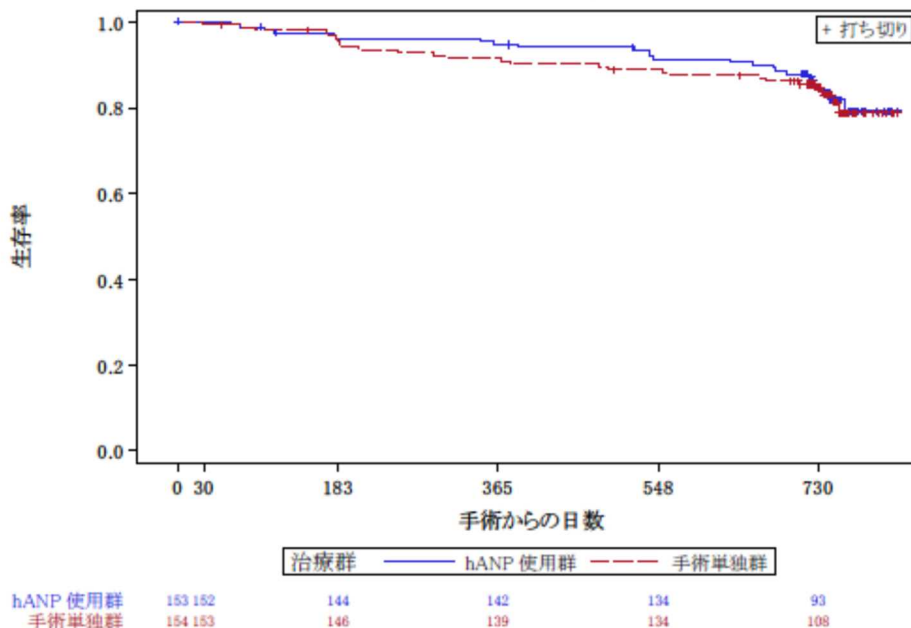
JANP study 研究計画立案時の参考論文に特定不正行為が認定されたことを受け、認定大阪大学臨床研究審査委員会において、JANP study 臨床研究継続の可否、研究対象者に対する対応等について、令和2年5月20日、6月3日、6月15日、6月22日の4回にわたって審議が行われ、以下の意見を得た。

- ・ 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、より嚴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（SAE）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
- ・ 認定大阪大学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
- ・ 研究対象者に対する負担を減らすこと
- ・ 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

以上の全てを満たすように研究計画書の変更を行った上で、特定臨床研究として研究を継続することとする意見が出された。

その後、令和2年11月4日、JANP study 主要評価項目報告書(別添資料6：JANP study 主要評価項目報告書)が、認定大阪大学臨床研究審査委員会へ提出された。その概要は以下のとおりである。

症例登録期間内に 335 例が登録され、ハンプ使用群あるいは単独手術群のいずれかに割り付けられた。術後に非小細胞肺癌以外と診断された症例 16 例、切除術が実施されなかった症例 5 例および非完全切除例 7 例を除く 307 例が主要評価項目の解析対象となった (Full analysis set: FAS)。FAS では、ハンプ投与群 (A 群) 153 例、手術単独群 (B 群) 154 例であり、2 群間で性別・年齢・臨床病期といった患者背景に差は認めなかった。FAS における、ハンプ投与群 (A 群) では死亡例を 2 例に認め、観察期間内の死亡率 1.3%、再発は 23 例に認め、観察期間内の再発率 15%であった。一方、手術単独群 (B 群) では、それぞれ 2 例 (1.3%)、25 例 (16.2%) であった。FAS の術後 2 年無再発生存期間の Kaplan-Meier プロットを下記に示す。術後 2 年無再発生存期間 A 群 B 群の 2 群間比較では、有意差は認めず、主要評価項目である 2 年無再発生存率には二群間に有意差を認めなかった (log-rank 検定、 $p = 0.41$)



FAS の術後 2 年無再発生存期間では、2 群間に有意差を認めなかった理由として、両群における再発または死亡イベント数が予想より少ないことがあげられる。とくに、手術単独群における再発または死亡イベント数が想定より少なく、計画時には、追跡期間 2 年での B 群での非再発率を 70%（再発率 30%、再発数 46 例に相当）と予測していたのに対して、再発または死亡症例数は A 群で 25 例（16.3%）、B 群で 27 例（17.5%）であった。再発症例数が予測より少なくなった原因として、本研究に登録された症例の臨床病期の内訳が A 群（153 例）：IA 期 99 例（65%）、IB 期 38 例（25%）、II 期以上 16 例（10%）、B 群（154 例）：IA 期 99 例（65%）、IB 期 35 例（23%）、II 期以上 20 例（13%）であったのに対して、根拠論文（Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015、特定不正行為認定論文 当該報告書 5 ページ（カ）、Figure 1B）では、病理病期 IA 期（ハンブ群 36%、対象群 38%）、IB 期（ハンブ群 36%、対象群 29%）、II 期以上（ハンブ群 28%、対象群 33%）と後者の方に進行期の症例が多かったことが挙げられる。また、A 群の中には、ハンブを計画通り 3 日間投与し得えた症例から、投与中に減量・中止せざるを得なかった症例、投与自体が行われなかった症例が混在しており、ハンブ投与による肺がん術後再発予防効果を検証するためには、A 群をハンブの投与状況に適切に群分けし、サブグループにより解析を行う必要があると考えられた。

大阪大学と国循は、連携して（大阪大学では令和 2 年 8 月 4 日より、国循では令和 2 年 9 月 4 日より調査開始）根拠論文（Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 特定不正行為認定論文 当該報告書 5 ページ（カ））の調査を実施していたが、調査に時間を要するため、令和 2 年以内に調査結果を報告することが困難であることが

判明し、令和3年1月29日開催の認定臨床研究審査委員会で審議を行い、本研究の代表施設である阪大病院病院長が本研究を中止することを決定した。

②研究代表医師および医学部附属病院の対応

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時点（令和2年8月18日公表時）では、研究対象者保護の観点から、現呼吸器外科学教授（平成30年11月より研究代表医師）および医学部附属病院は、以下のとおり検討した。

a) 特定臨床研究として継続することの意義について

現在、全ての研究対象者は、平成29年6月に治療介入は終了しており、肺がん術後の観察期間中である。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、過去まで遡って重篤な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、先進医療の枠組みでハンプを保険適応外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。

認定大阪大学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継続して認定大阪大学臨床研究審査委員会及び先進医療技術審査部に状況の報告等がなされ審議されることは、研究対象者保護の観点から極めて重要であると考ええる。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・勧告内容を認定大阪大学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、特定臨床研究を中止し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した研究を新規に立ち上げて移行することにより、観察研究として結果を解析することも可能であるが、今まで審査してきた認定大阪大学臨床研究審査委員会の継続した監視下ではなくなることや、新規研究体制を構築するまでには一定の時間が必要となることから、研究対象者保護の観点から、特定臨床研究として継続することが妥当であると結論した。

b) 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について

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、肺がん術後の患者さん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

ことによる、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 検査や骨シンチグラフィ検査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となるため、検査介入という影響もないものとする。

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、以下のように研究実施計画書の変更を行った。

・研究対象者の安全性評価

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、第三者で構成される「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大阪大学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

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/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こととした。

・研究実施体制の見直し

今回、研究不正を行った元医師が、JANP study 立案やその他の事務的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検討し、研究実施体制の見直しを行った。既に、元医師は、研究分担医師からは削除されている（当該研究者は、患者さんと接する業務は JANP study においては行っていない。）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。

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手順に従って実施することとした。

・説明同意文書の変更

上記変更に基づき、説明同意文書を変更するとともに、研究への参加継続についての意思を確認することとした。

その後、大阪大学と国循にて連携して（大阪大学では令和 2 年 8 月 4 日より、国循では令和 2 年 9 月 4 日より調査開始）根拠論文（Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 特定不正行為認定論文 当該報告書 5 ページ（カ））の調査を実施していたが、調査に時間を要するため、令和 2 年以内に調査結果を報告することが困難であることが判明し、その旨を令和 2 年 11 月 26 日開催の阪大病院臨床研究総括委員会に報

告し、研究代表施設として本研究を一旦中断することが妥当であると判断した。研究代表医師は、令和2年12月2日開催の認定大阪大学臨床研究審査委員会の意見をふまえ、JANP study の中断を決定し、その旨を令和2年12月10日の第109回先進医療技術審査部会にて報告を行った。令和3年1月27日に、国循不正行為調査委員会より、JANP study の立案時の根拠論文に特定不正行為（ねつ造・改ざん）があったとする認定結果の文書通知があり、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になり、試験の根底が揺らぐ結果となった。令和3年1月28日開催の臨床研究総括委員会に報告され、研究代表施設として本研究を中止することが妥当であると判断した。令和3年1月29日開催の認定大阪大学臨床研究審査委員会で審議を行い、本研究の代表施設である阪大病院病院長が本研究を中止することを決定した。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。これまでは臨床研究実施に係る第三者性を持った組織による評価のもと、健康観察を実施していたが、今後、阪大病院としては、JANP study に参加いただいた被験者の安全性を検証することを目的とする新たな観察研究を立案し、これまでと同様に第三者による評価を行いながら、患者さんの健康観察を継続する方針としている。

③先進医療技術審査部会における意見および対応

令和2年7月時点の検討結果を、令和2年7月9日開催の第102回先進医療技術審査部会に報告したが、阪大病院からの審議依頼内容では判断材料不足として、再審議となった。令和2年8月20日開催の第104回先進医療技術審査部会では、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（Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015）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し、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指摘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日臨時開催の認定大阪大学臨床研究審査委員会にて審議された。

- ・ 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追記
- ・ 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の追記
- ・ 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、認定大阪大学臨床研究審査委員会へ報告することとした。以上の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9月10日開催の第106回先進医療技術審査部会では、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共著者による検証結果を提出し、JANP studyの継続の可否について審議され、条件付き継続の承認を得た。

それを受け、令和2年9月16日に開催された認定大阪大学臨床研究審査委員会にて、研究対象者に対する再同意説明文書の修正が承認され（令和2年9月17日付）、9月18日に実施医療機関の長から研究継続に関する許可を得た。続いて、10月7日に開催された認定大阪大学研究審査委員会にて、説明同意文書などを他施設に合わせて修正し、各実施医療機関の長へ提出する変更申請書類について承認を得た。

令和2年12月10日開催の第109回先進医療技術審査部会では、追加調査に時間を要すること、年内に調査結果を報告できないことからJANP studyを再度中断することを報告した。

令和3年1月27日に、国循研究不正行為調査委員会より、JANP studyの立案時の根拠論文に特定不正行為（ねつ造・改ざん）があったとする認定結果の文書通知があり、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になった。令和3年1月28日開催の阪大病院臨床研究総括委員会に認定結果について報告され、研究代表施設として本研究を中止することが妥当であると判断した。令和3年1月29日開催の認定大阪大学臨床研究審査委員会で審議を行い、本研究の代表施設である阪大病院病院長が本研究を中止することを決定した。以上のような経緯から特定臨床研究を中止することに伴い、先進医療に係る届出について取り下げを申請した。

④研究対象者へのJANP study継続に関する説明について（添付資料7 同意説明文書_2.1版（2020年9月11日改訂））

JANP studyは、10医療機関で実施される多施設共同試験である。各実施医療機関の長の許可が得られた施設より、研究対象者に対面で説明を行い、研究への継続参加について、以下の点を説明・留意して再同意を取得している。

- ・ JANP study実施の経緯
- ・ 大阪大学、国循に所属した元医員が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
- ・ 研究対象者の安全性確保の観点から、厳重な監視のもとで健康観察を継続するために、

特定臨床研究、先進医療として本研究を継続すること

- ・ 研究に携わる組織のメンバーを入れ替え、研究実施体制を変更したこと
- ・ 健康被害の有無の観察に重点をおき、ハンプ投与による健康への影響をより詳細に調査し、新たに設立する独立した専門家委員会で解析すること
- ・ 臨床研究によって不利益があった場合には適切に対応すること
- ・ 継続して参加いただくために再同意が必要であること
- ・ 自由意志で同意撤回が可能であること
- ・ 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
- ・ 新たな肺がん診療ガイドラインに沿って、骨シンチグラフィ検査や全身 PET 検査に関しては必須とせず、胸腹部 CT で再発が疑われるなど必要な場合に、主治医の判断で実施すること
- ・ 本研究に参加したことで、肺がんの再発を抑えるための他の治療を受ける妨げとなることはないこと
- ・ 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

再同意説明文書には、問い合わせ先として、2 か所を記載した。本試験の相談窓口として大阪大学呼吸器外科学 JANP study 相談窓口の電話番号および E-メールアドレス、審査業務を行った認定大阪大学臨床研究審査委員会の電話番号を明記した。再同意の説明に関して、今のところ、これら相談窓口への問い合わせはない。

⑤研究対象者への JANP study 中止に関する説明について

令和 3 年 1 月 30 日に、大阪大学および国循は共同で根拠論文を含む学術論文 2 編の特定不正行為を公表したが、その公表に先立ち、研究対象者へ書面（お詫びと経緯説明、対応等：p25、別添資料 5）を送付し、研究対象者へ一律に、JANP study を中止するまでの経緯を通知した。

今後の研究対象者への説明は、研究参加施設において対面または電話で実施することとし、誠実に対応していく。

4：特定不正行為の発生要因

今回の特定不正行為が認定された 7 論文（大阪大学が認定した 2 論文は後ろ向きに臨床データを収集する研究である。国循が認定した 5 論文は、Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 の Figure1（不正は認められなかった。）は、後ろ向きに臨床データを収集する研究、それ以外は動物等を使用した基礎研究である。）の雑誌掲載時期は、大阪大学認定分は、平成 25 年から平成 26 年、国循認定分は、平成 26 年から平成 29 年である。以下に、大阪大学における発生要因について検討結果を記載する。

①組織としての臨床研究の信頼性確保への取り組みが不完全であったこと

大阪大学医学系研究科および医学部附属病院では、臨床研究の信頼性確保に向けて、平成 21 年に未来医療センターにデータセンターの設置と活用推進、平成 24 年には臨床試験部と未来医療センターを合併し未来医療開発部を設置、平成 26 年にモニタリング部、平成 27 年監査室を設置するなど、日本の最先端の体制整備に取り組んできた。こうした中で、データセンターを活用した臨床試験については、少なくともデータ入力以降の信頼性を確保する体制が整備されてきたと考えている。しかし、阪大病院が整備してきた臨床研究信頼性確保に関する体制整備は、主に前向き介入研究が対象となるものであり、特定不正行為が行われた研究は、後向き観察研究であったことから、システムが十分に機能していなかったことがわかった。

また、こうした後ろ向き観察研究は、平成 27 年 3 月までは「臨床研究に関する倫理指針」および「疫学研究に関する倫理指針」、平成 27 年 4 月 1 日以降は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠した倫理審査委員会で審査されてきた。しかし、倫理審査委員会では、収集されるデータの手続きは審査されても、その元データそのものの信頼性を審査されることはない。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第 6 研究機関の長の責務の 2(4)に記載されている必要に応じ求められている自己点検については、大阪大学医学系研究科および医学部附属病院において、大阪大学を代表施設とする観察研究を対象に、平成 27 年より 1 研究、平成 29 年より 5 研究を抽出し実施している。観察研究の自己点検の内容は、同意、義務付けている講習会を含む研究者の要件、研究責任者・研究分担者の登録、個人情報管理の確認等に限られており、研究の元データそのものまで踏み込んだものではない。したがって、組織を挙げて臨床研究の信頼性確保へ取り組んできたが、不完全であったことが 1 つの要因として考えられる。

②組織として、特定不正行為に関する教育機会が不十分であったこと

「臨床研究に関する倫理指針」が全部改正され施行されたのが平成 21 年 4 月であり、「第 2 研究者等の義務等」として、「研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他臨床研究の実施に必要な知識についての講習その他必要な教育を受けなければならない。」と規定されている。阪大病院では、平成 20 年より、すべての研究者に対し、毎年の臨床研究講習会の受講を必須にするなど、研究倫理に関する教育の機会の提供を組織として整備してきた。しかし、ねつ造、改ざん等特定不正行為に関する教育が強化されたのは、「7：今までの取り組みと新たな再発防止策」1) ②に示すように、平成 27 年以降であった。したがって、論文が作成された当時の状況としては、組織として、ねつ造、改ざん等特定不正行為に関する教育機会が不十分であり、研究者として不適切な行動規範を生む要因になったと考える。

③元医員が所属していた呼吸器外科教室における研究指導体制が不十分であったこと

元医員は、大学卒業後 9 年目の平成 22 年 4 月に、大阪大学博士課程に入学し、平成 26 年

3月に卒業している。その間、国循研究員を兼務していた。後ろ向きに臨床データを収集し解析することは、臨床医が、日常臨床のクリニカルクエストの検討や、日常臨床業務の改善を目的に実施する手法であり、必ずしも臨床経験のある臨床医に対して、教官が指導しなくても実施可能なものである。この元医員は、身分上は呼吸器外科教室の大学院生であり、教室内検討会では指導を受けていたが、特定不正行為が行われた論文執筆において指導を受けることはなかった。つまり、呼吸器外科教室における研究指導体制が不十分になっていたと考えられる。

④指導教官との元データの共有・確認が実施されていなかったこと

特定不正行為が認められた7論文のうち6論文は、元医員が、first author（筆頭著者）と corresponding author（責任著者）を兼ねていた（そのうち1論文は責任著者3名のうちの一人）ことが示すように、元医員が主導的に研究を実施しており、指導教官との元データの共有や確認が十分に行われていなかった。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、論文執筆にあたりその元となる研究データの扱いに関しては、明文化されたものはなかった。

5：特定不正行為に関する調査に対する医学部・医学部附属病院の対応とその課題

以下に、不正行為の申立書が提出されてから、公表までを時系列で示す。

平成29年12月8日	研究公正委員会宛てに、不正行為の申立書が提出される。
平成30年1月10日	研究公正委員会が予備調査を指示
平成30年1月11日	第1回予備調査委員会開催
平成30年3月7日	第7回予備調査委員会開催
平成30年3月9日	予備調査委員会結果を研究公正委員会に報告
平成30年3月22日	研究公正委員会が本調査の実施を決定
平成30年12月20日	第1回本調査委員会
令和2年2月18日	第9回本調査委員会
令和2年2月20日	研究公正委員会が特定不正行為を認定
令和2年3月24日	元医員より異議申立て
令和2年5月14日	大阪大学研究公正委員会委員長より、医学系研究科長に認定結果を文書通知
令和2年6月4日	臨床研究総括委員会へ報告、病院としての対応を審議
令和2年7月16日	臨床研究総括委員会開催 認定大阪大学臨床研究審査委員会の審議結果を踏まえ、JANP studyの方向性を審議、臨床試験は中止せず、計画等を変更したうえで、継続することを確認
令和2年7月27日	大阪大学研究公正委員会がPNAS論文のFig.1に関する本調査

	の実施を決定
令和2年8月4日	PNAS論文のFig.1に関する第1回調査委員会
令和2年8月18日	特定不正行為について公表（国循と共同）
令和2年9月16日	臨床研究総括委員会開催 再発防止策について審議、「特定不正行為に関する情報共有システムの構築」および「臨床研究実施に関する支援体制の構築」について確認
令和2年11月26日	臨床研究総括委員会開催 調査報告書の提出期限までに調査を終了していないことを受け止め、JANP studyの研究としてのデータ取得を中断することを確認
令和2年12月15日	PNAS論文Fig.1に関する第5回調査委員会
令和2年12月25日	研究公正委員会がPNAS論文のFig.1に関して、特定不正行為はなかったと判断
令和3年1月12日	大阪大学研究公正委員会委員長より医学系研究科長並びに医学部附属病院長にPNAS論文のFig.1に関しての審議結果を文書通知
令和3年1月27日	国循がPNAS論文（Fig.1以外の部分）に関して、特定不正行為を認定
令和3年1月28日	臨床研究総括委員会開催 国循の調査結果を踏まえ、JANP studyの臨床試験を中止することを確認

研究公正委員会宛てに不正行為の申立書が提出されてから、医学部附属病院が組織としての対応を審議するまで、2年半を要した。大阪大学では、「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」（別添資料2）に従い、医学部、医学部附属病院等各部局および大阪大学本部事務機構研究推進部に「研究不正等告発窓口」が設置されている。また、阪大病院では、研究不正等告発が、阪大病院にあった場合を想定して、別添資料8に示す「臨床研究に関する研究不正への対応」マニュアル旧版が作成されている。

このマニュアルに沿って検証すると、今回の事案では、平成29年12月8日に、阪大病院の「研究不正等告発窓口」ではなく、大阪大学本部事務機構研究推進部に設置された「研究不正等告発窓口」に通報が入ったため、大阪大学医学部および医学部附属病院へ共有されることなく、大阪大学研究公正委員会へ報告されていた。そして、規程に従い、平成30年1月10日に、研究公正委員会が予備調査を指示し、予備調査委員会が開催された。その後、本調査委員会が開催され、令和2年5月14日に、大阪大学研究公正委員会委員長より、医学系研究科長に、研究活動上の不正行為に関する調査の結果、特定不正行為（ねつ造・改ざん）があったとする認定結果の文書通知があり、病院長と共有されている。以降、「臨床研究に関する研究不正への対応」マニュアルに従い、令和2年6月4日および7月16日に、病院長が主催する臨床研究総括委員会（定期的に原則年6回開催）へ報告、対応等が審議さ

れ、8月18日国循と合同で、当該特定不正行為について公表した。

一方、JANP study は、前項「3：JANP study 実施の経緯」に記載したとおり、平成29年報告の遅れ等実施体制の不備があり、体制整備等を行った結果、平成29年7月5日が、最終症例登録日となっており、治療介入は終了していた。

課題として、阪大病院が研究対象者保護の観点から、組織として、当該特定不正行為が他の臨床研究等に与える影響等について、特定不正行為疑いの申立てがあった早期に議論されなかったという点があげられる。その要因として以下の点が考えられた。

- ・ 臨床研究に関する研究不正への対応マニュアル旧版では、阪大病院の「研究不正等告発窓口」に提出された場合が想定されていたが、当事案は、大阪大学本部事務機構研究推進部に設置された「研究不正等告発窓口」に通報が入ったため、医学部附属病院へ共有されることなく、大阪大学研究公正委員会へ報告されていた。
- ・ 大阪大学本部事務機構研究推進部の「研究不正等告発窓口」に入った不正に関する情報は、予備調査及び本調査で調査された結果不正であると認定された場合、研究公正委員会から医学部及び附属病院へ報告される手順となっていた。その後、医学部長及び附属病院長が臨床研究総括委員会へその対応策等について諮問する手順となっていたため、本件については、本調査の結果通知を受けるまで臨床研究総括委員会に諮られることがなかった。
- ・ 「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」（平成30年4月1日施行版）（別添資料2）において、第13条第2項に以下の記載があり、調査結果の公表まで、秘密の徹底が求められている。「研究公正委員会の委員長は、申立者、被申立者、申立て内容及び調査経過について、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。」 また、被申立者の保護に関して、第15条第1項に以下の記載があり、被申立者に対して不利益な取り扱いを禁じている。「本学の職員等は、単に申立てがなされたことのみをもって、被申立者に対して不利益な取扱いをしてはならない。」 このように規定されていたこともあり、病院長への正式な報告がなされなかったと考えられる。

以上、記載したように、大阪大学、医学系研究科および医学部附属病院の三者間での情報伝達の不備により、阪大病院として、研究対象者保護の観点から組織として、本件が臨床研究に与える影響等について議論することが遅れたものと考えられる。特に、生命科学分野における論文不正においては、その論文を参考文献や根拠論文として他の臨床研究や臨床試験が実施されている可能性があり、秘密保持を徹底しつつ、それらに及ぼす影響について研究対象者保護を最優先に早期に検討する体制整備が、組織として求められる。

6：関係者の処分

令和2年8月に公表された特定不正行為の認定に伴い、大阪大学として、元医員に対して懲戒解雇（相当）、元呼吸器外科教室教授に対して訓告の処分を行なった。

令和3年1月12日付の大阪大学研究公正委員会から、JANP studyの根拠論文(Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 当該報告書5ページ(カ))のFigure 1における研究不正に関する調査を行い本委員会で審議した結果、「特定研究不正はなかった」と判断したとの通知を受け、新たに研究者の処分を行わないと病院長が決定した。なお先進医療技術審査部会及び臨床研究部会等からの意見を踏まえ、臨床研究の実施が適正に行われていたかを検証し、令和3年3月25日開催予定の臨床研究総括委員会で追加処分が必要か検討する。

7：今までの取り組みと新たな再発防止策

前に記載した5；特定不正行為の発生要因及び6；特定不正行為に関する調査に対する医学部・医学部附属病院の対応とその課題を踏まえ、医療法施行規則第九条の二十五「一 特定臨床研究を適正に実施するための体制を確保すること（一部省略）。」「九 評価療養を行い、評価療養に係る相談に応じ意見を述べるための体制を確保すること（一部省略）。」第九条の二十四「二 他の病院又は診療所と共同して特定臨床研究を実施する場合にあっては、特定臨床研究の実施の主導的な役割を果たすこと（一部省略）。」について検討し、以下の1) 特定不正行為再発防止策 2) 医学部・医学部附属病院の対応改善策を実施する。なお、今回の特定不正行為と認定された7論文の雑誌掲載時期が平成25年から平成29年であるため、既に実施されている取り組みも含めて記載した。また、再発防止策・対応改善策の実効性を担保する仕組みの構築に関しても検討し明記した。

1) 特定不正行為再発防止策 (「4：特定不正行為の発生要因」に対応)

①研究活動により得られたデータの共有、保存に関する組織としての体制整備

特定不正行為の発生要因として、研究の元データそのものの信頼性確保が不十分であったことと、指導教官との元データの共有・確認が実施されていなかったことが挙げられた。これらに対しては、研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン(平成26年8月26日文科科学大臣決定)に基づき、「大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程」が改訂され、「大阪大学大学院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」が平成27年4月、「大阪大学医学部附属病院における公正な研究活動の推進に関する規程」(別添資料9)が平成27年9月から施行されている。そして、平成27年8月に施行された「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」を受け、「大阪大学大学院医学系研究科における研究データの保存等に関するガイドライン」「大阪大学医学部附属病院における研究データの保存に関するガイドライン」(別添資料10)および「医学系研究科における原著論文の確認に関する申合せ」「医学部附属病院における原著論文の確認に関する申合せ」(別添資料11)を平成28年8月より実施することで、組織としての体制整備を構築してきた。要点は以下のとおりである。

- ・ 教職員が、筆頭著者(first author)又は責任著者(corresponding author)である論文を対象とする。

- ・ 論文を学術誌等に投稿するときに、原則として、責任著者が、原著論文の確認報告書（以下「確認報告書」という。）に定める項目（※詳細は以下参照）について確認する。
- ・ 論文が学術誌等に採択されたときには、確認者が自著署名した確認報告書を当該論文とともに確認者の所属する診療科等あるいは教室において保管するものとする。
- ・ 確認者は、確認報告書の写しを病院教育研究支援課総括係あるいは医学部総務課企画係に提出する。
- ・ 各診療科等あるいは教室での保管状況は、研究倫理教育副責任者（担当副研究科長、医学科教育センター長、大学院教務委員会委員長、担当副病院長又は病院長補佐、未来医療開発部長等）が定期的に確認する。

※なお、原著論文の確認項目は、以下のとおりである(別添資料 11 別紙様式 (第 3 条関係) 原著論文の確認報告書参照)。

□ 1. 基礎研究 (W E T)

- iTenticate による剽窃の確認
- 実験ノート（実験方法や実験結果等の記載）の確認
- 論文に使用した画像の元データの確認（□ 論文に使用した画像データなし）
- 論文に使用した図表（定量的データ等）と元データの照合

□ 2. 基礎研究 (D R Y)・臨床研究・社会医学のデータベースを利用した解析研究

- iTenticate による剽窃の確認
- 研究・解析計画の確認
- 最終解析データの所在・ファイル名・作成または更新年月日の確認
- 最終解析プログラムと実行結果の確認
- 最終結果と論文図表の照合

□ 3. 臨床症例報告

- iTenticate による剽窃の確認
- カルテ情報あるいは症例報告書などによる症例データの確認
- 論文に使用した画像の元データの確認（□ 論文に使用した画像データなし）
- 上記データと論文図表の照合

□ 4. 臨床観察研究及び介入研究

- iTenticate による剽窃の確認
- 実施計画書、統計解析計画書などによる研究・解析計画の確認
- 臨床研究データベースの確認、または症例報告書などによる症例データの確認
- 論文に使用した画像の元データの確認（□ 論文に使用した画像データなし）

- 統括報告書などによる最終結果の確認
- 最終結果と論文図表の照合

以上のように、平成 28 年 8 月より、医学系研究科及び医学部附属病院では、チェック事項を細かく定め、論文に使用した図表写真等の元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。しかし、今回の特定不正行為については、「5: 特定不正行為の発生要因」④で述べたように、元医員が筆頭著者と責任著者を兼ねていた。こうしたケースにおいても、複数人による元データの確認が必要であり、責任著者にかわり他の教官が確認し署名するよう「研究データの保存等に関するガイドライン」および「原著論文に関する申合せ」「原著論文の確認報告書」を改訂するものとする。また、その実効性担保は、年 1 回、研究倫理教育副責任者が確認し、かつ医学系研究科長および医学部附属病院長に報告する旨、追記することとした（別添資料 12 原著論文の確認手順参照）。

②研究倫理に関する教育、指導の徹底

特定不正行為の発生要因として、当時、組織として、特定不正行為に関する教育機会が不十分であったことが挙げられた。この点については、平成 20 年より、医学系研究科・医学部附属病院では、全研究者に対して毎年の臨床研究講習会の受講を必須とし、不適正事案については、研究者に直接フィードバックするとともに、不適正事案の起こりにくい体制整備を、臨床研究支援組織である未来医療開発部、病院長を中心とする臨床研究総括委員会（年 6 回開催）で検討し、医学部・医学部附属病院で組織として実施してきた。さらに、平成 29 年からは、系統的に臨床研究に関して学ぶことができる阪大病院独自の e-learning システム CROCO(Clinical Research Online Professional Certification Program at Osaka University)を運用し、研究者の受講を義務化し、組織として被験者保護に努めてきた。今回の事案についても、上記臨床研究講習会等で例示し、さらなる研究倫理教育・指導を徹底する予定である。これらの受講の確認については、現在では、倫理審査委員会新規申請時に、委員会事務局にて確認する体制を構築している。

また、前項で示した「大阪大学大学院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」及び「大阪大学医学部附属病院における公正な研究活動の推進に関する規程」（別添資料 9）を実行するために、医学系研究科及び医学部附属病院では、「研究倫理教育の実施について」（別添資料 13,14）を作成し、教員（常勤・非常勤）、特任研究員（常勤・非常勤）、医員、技術職員を対象に、平成 27 年度から、CITI JAPAN プログラム（現在は eAPRIN）の e-learning より、「責任ある研究行為について」「研究における不正行為」「データの扱い」「共同研究のルール」「オーサiership」「盗用」「公的研究資金の取扱い」「利益相反」「研究における個人に関わる情報の取扱い」の 9 単元を 3 年ごとに受講すること（ただし、研究支援者については、「責任ある研究行為について」「研究における不正行為」の 2 単元の受講）を義務付け、研究不正の再発防止を図っている。大学院生については、修士課程・博士

課程ともに1年次に「研究倫理オリエンテーション」を受講するとともに、eAPRINが開設するe-learningのうちから前述の9単元および「人を対象とした研究ダイジェスト」の受講を義務付けている。その実効性の担保として、「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」への対応状況等に係る調査票（別添資料15）を毎年度末に大学本部に提出が義務付けられている。そして、履行していないと判断された場合、大阪大学全体が管理条件を付されることになり、翌年改善されなければ間接経費の削減措置の対象となる。

元医員による特定不正行為による論文掲載（平成25年～平成29年）は、eAPRINによる研究者としての行動規範および研究倫理教育の導入（平成27年）および阪大病院独自のe-learningシステムCROCOの運用開始（平成29年）による研究倫理教育の強化の前から始まっており、この取り組みを継続していくものとする。

なお、研究室運営における研究公正教育は今後の課題であるが、本報告書を医学部教授会で報告し共有することから始めた。

③共同研究実施機関における適正な臨床研究実施支援体制の強化

当該特定不正行為においては、刀根山病院でデータの一致率が低かったことが判明している。このことから、臨床研究中核病院として、共同研究実施機関における教育研修を含む臨床研究実施体制の整備が不可欠である。阪大病院は、適正かつ効率的に多施設共同臨床研究を実施する体制を整備し、質の高い治験及び臨床研究の推進を図ることを目的に、平成29年度より関西圏を中心としたOCRネット（大阪臨床研究ネットワーク）を構築し、現在28機関が参画している。この活動として、人材育成、教育研修、実施環境整備等を協力して実施することとしている。

令和元年度の意見交換会および合同会議においては、以下3点を検討した。

- ・ 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した臨床研究を実施する医療機関」として整備しておくべきこと
- ・ 「臨床研究法」を遵守した臨床研究を実施する医療機関として整備しておくべきこと
- ・ 利益相反の手続きについて

OCRネットにおいても、当事案を共有するとともに、教育研修を強化することで、適正な共同研究実施体制に取り組む予定である。しかし、日本において多施設共同研究を推進する上では、教育研修を含む適正な臨床研究実施支援体制強化の全国的な展開が求められるが、後ろ向き観察研究について他施設の元データをどのように確認するかは、課題として残る。

④開発戦略に対応したデータ収集の指導と確認

特定不正行為と認定された論文の1つが、JANP studyの研究計画書の中で引用されている参考論文であった。この後ろ向き観察研究のデータは、エクセルで管理されていたために、修正履歴が残されていなかった。今後、開発戦略に対応した臨床研究のデータ収集および記

録の手法に関して、病院長を委員長とする臨床研究総括委員会で、阪大病院および医学部としての方針を定め、令和3年7月を目途に研究者に通知する方針である。

⑤呼吸器外科教室の適正な臨床研究実施支援体制の構築

特定不正行為の発生要因として、呼吸器外科教室における研究指導體制が不十分であったことが挙げられた。そこで、前項①②に記載した再発防止策の実効性を担保し、かつ適正な臨床研究を指導するため、呼吸器外科学講座の研究者が実施する臨床研究に対して、研究監視指導員を2名配置し、令和3年4月1日より2年間の予定で監視する。主な業務は以下のとおりである。

- ・ 行動規範および研究倫理に関する教育の受講状況の確認
- ・ 「原著論文の確認報告書」の作成および提出状況の確認
- ・ 上記確認資料の作成
- ・ 病院長が議長を務める臨床研究総括委員会（2か月に1回開催）への報告審議および必要に応じ是正勧告
- ・ 臨床研究総括委員会での審議結果の研究者へのフィードバック
- ・ 必要に応じ、監査室による監査の実施
- ・ 開始から2年後に、呼吸器外科学講座の監視業務を終了するかについては、臨床研究総括委員会で、この間の監視結果等をもとに組織として判断する。

なお、研究監視指導員は、病院長が直接指名するものとし、教室と独立した立場で指導できること、今までの臨床研究に関する指導の経験等を勘案し、阪大病院未来医療開発部所属の教授（臨床研究センター長）と教官の2名を充てるものとする。また、この監視制度は、他の教室から依頼があった場合や臨床研究総括委員会で必要と判断した場合は、同様の監視を行う。

2) 医学系研究科・医学部附属病院の対応改善策（「5：特定不正行為に関する調査に対する医学部・医学部附属病院の対応とその課題」に対応）

①特定不正行為に関する大阪大学、医学系研究科・医学部附属病院の情報共有体制の構築

今回の事案では、大阪大学、医学系研究科および医学部附属病院の三者間での情報伝達において問題があった。生命科学分野における論文不正においては、その論文を参考文献や根拠論文として他の臨床研究や臨床試験が実施されている可能性がある。また、臨床試験においては、研究対象者に好ましくない影響を与える可能性があり、特定不正行為が確定していない疑いの段階においても、関連する研究の中断・中止や、研究対象者への即座の対応が求められる場合があると考えられる。また、速やかに調査結果が得られれば、適切に対応できる場合もあるが、本事案のように、被申立者が不正行為を認めず、大量の元臨床データとの照合が必要となると、調査期間が数年に渡りうる。これらの点について、大阪大学、医学系研究科・医学部附属病院で、大阪大学における公正な研究活動の推進に関する規程（令和2

年4月1日施行版) (別添資料16) に基づき第18条第1項に定める予備調査の運用について (別添資料17) を作成し、臨床研究に関する研究不正への対応マニュアル新版 (別添資料18) を運用する。要点は以下のとおりである。

- ・ 予備調査では、研究不正の疑義を申し立てられた論文について、本学が推進する研究計画のうち社会的に重大な影響を及ぼすもの (臨床研究を含む) との関連について確認する。なお、確認は被申立者が所属する (又は所属していた) 部局の長が行うものとする。
- ・ 研究公正委員会委員長は、本調査の実施を決定した場合の関連する部局の長への通知に際し、予備調査で臨床研究との関連が認められた場合は、医学系研究科長並びに医学部附属病院長にも通知する (マニュアルの赤矢印)。
- ・ 医学部附属病院長は、当該論文が臨床研究に関連している旨の通知を受けたときは、病院長が委員長を務める阪大病院臨床研究総括委員会 (年6回開催) において、臨床研究等への影響について検討し、新規組み入れ中止、中断、中止等対処する。なお、緊急時においては、病院長は、臨床研究総括委員会に諮ることなく研究者等に命令できる旨を含め、規程に追記する。これを受けた当該研究者等は、多施設臨床研究においては、情報の共有を検討する。
- ・ 臨床研究総括委員会には、未来医療開発部先進医療支援室から1名が委員として参加しており、速やかに厚生労働省等関連部署への報告が検討される。

以上を、実施することで、以下のように改善される。

- ・ 研究不正等告発が、病院以外の医学部や本部事務機構の窓口で行われた場合においても、臨床研究に関連している事案であれば、大阪大学研究公正委員会が予備調査を実施する時点で医学系研究科長・病院長に通知され、申立て早期に臨床研究総括委員会で組織として対応策等が検討され、必要に応じて速やかに厚生労働省等関連部署へ報告される
- ・ 予備調査において、研究不正の疑義を申し立てられた論文について、臨床研究との関連の有無について、被申立者が所属する (又は所属していた) 部局の長が行うことで、医学系研究科以外で告発された案件であっても、臨床研究に関連する場合は、医学部附属病院で検討することができる。
- ・ 病院長が、新規組み入れ中止、中断、中止等を早期に判断し、研究対象者保護を優先した対応が速やかに行われる。

8：臨床研究実施体制を整備する上での留意点

今回の特定不正行為への対応を検討するにあたり、認定大阪大学臨床研究審査委員会、先進医療技術審査部会から様々なご意見をいただくとともに、第三者から構成される外部委員会および関係省庁からご指導いただいた。ここに、大学病院等臨床研究実施医療機関において、常日頃検討しておくべき点について、まとめて記載する。

①大学本部、医学系研究科と医学部附属病院等の連携～臨床研究の特殊性～

生命科学分野における論文不正においては、その研究不正の疑いのかかっている論文を参考文献や根拠論文として他の臨床研究や臨床試験が実施されている可能性があるため、研究対象者保護を最優先に速やかな対応が求められるという特殊性があるということ、大学の研究公正委員会等、多部署の研究不正を扱っている委員会や医学系研究科、医学部附属病院等では、共有しておく必要がある。また、臨床試験においては、研究対象者に好ましくない影響を与える可能性があり、特定不正行為が確定していない疑いの段階においても、研究対象者保護の観点から、関連する研究の中断・中止や、研究対象者への即座の対応が求められる場合があると考えられる。また、速やかに調査結果が得られれば、適切に対応できる場合もあるが、本事案のように、被申立者が不正行為を認めず、大量の元臨床データとの照合が必要となると、調査期間が数年に渡りうる。これらを認識した上で、事前に組織としてどのような体制整備をしておくかが、極めて重要になると考えられる。具体的には、研究不正窓口から研究公正委員会等への情報の流れの中で、秘密保持を確保しつつ、臨床研究や臨床試験に関連する生命科学分野の論文不正疑い案件について、早期に医学系研究科長や病院長に書面で通知を行うか、それを受けた医学系研究科長や病院長が、組織としてどの場に対応を審議し記録を残すかを、事前に手順を共有しておくことが求められる。

②組織としての責任と対応について～再発防止策の実効性～

特定不正行為の発生要因として、個人、研究グループ、医療機関や大学等組織について、様々な視点から検証を行った。全国的には、特定不正行為が発生する度に、再発防止策が検討され報告されているが、それにもかかわらず繰り返し発生している現状がある。その原因として以下の2点が考えられる。

A) 再発防止策の実効性が担保されていない。

B) ある施設で、特定不正行為が発生し再発防止策が実施されても、他施設においては、検討されないため、同様の事象が別施設において発生する。

A)については、単に再発防止策だけでは不十分で、それが確かに実行され、効果があることを保証する仕組みを構築する必要があると考えた。そこで、実効性を担保するための方法として、今回の事案については、「原著論文の確認報告書」の報告手順を定めたことや、研究監視指導員を配置すること、臨床研究総括委員会での審議等、医学系研究科・医学部附属病院全体として、組織として取り組むこととした。このように、組織として、研究不正を起こさない体制整備を行うことが、組織としての責務と考えた。

また、B)については、当該報告書にまとめて記載するとともに、今後、臨床研究実施医療機関が集う学会・研究会・協議会等にて意見交換することで、特定不正行為が発生しない体制整備の検討の一助としていただければと考えている。こうすることで、特定不正行為に対して医療機関間の横の連携が構築され、一団となって特定不正行為防止に向けて取り組む基盤ができることを期待したい。

③共同研究実施機関への対応

臨床試験においては、代表研究機関を中心に、データマネジメントやモニタリング、場合によっては監査体制を整備するなど、研究の質を保証するしくみが確立されている。また、前向き観察研究についても、同様のしくみを使うことが可能である。しかし、後ろ向き観察研究のデータ保証については、課題として残る。日本において、後ろ向き観察研究を含む多施設共同研究を推進する上では、教育研修を含む適正な臨床研究実施支援体制の強化が求められる。その枠組みとしては、臨床研究中核病院を中心とする地域ブロック、大学病院等を中心とする関連病院、代表研究機関を中心とする研究グループ等があるが、こうした臨床研究実施基盤の底上げの全国展開が必要と考える。

④開発戦略に対応したデータ収集の指導

特定不正行為と認定された論文の1つが、JANP studyの研究計画書の中で引用されている参考論文であった。この後ろ向き観察研究のデータは、エクセルで管理されていたために、修正履歴が残されていなかった。臨床試験を立案する時、あるいは支援する時には、その参考論文・根拠論文のデータの信頼性を可能な範囲で検討しておくことが肝要である。今後、開発戦略に対応した臨床研究のデータ収集および記録の手法に関して、指導していくことが求められている。

以上、報告させていただきます。なお、この報告書をまとめるにあたっては、大阪大学医学部附属病院・医学系研究科で草案をつくり、下に示す第三者からなる外部委員会の意見を検討した上で、最終報告書を作成した。ここに感謝の意を表す。

再発防止策および対応改善策に関する外部委員会構成メンバー

委員長	花岡 英紀	千葉大学病院 臨床試験部 教授
委員	磯部 哲	慶應義塾大学 大学院法務研究科（法科大学院） 教授
委員	田代 志門	東北大学大学院文学研究科 准教授
委員	山口 育子	認定特定非営利活動法人ささえあい医療人権センターCOML 理事長