

先進医療会議
先進医療技術審査部会
構成員各位

令和3年4月16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による特定臨床研究

**「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）中止後の
被験者保護および再発防止策の進捗状況に関するご報告**

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29年にかけて掲載された7編の学術論文において、両機関に所属していた元医員/元室長(同一人物)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、令和3年1月30日に公表致しました。この中の2編が、先進医療として実施していた特定臨床研究「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）」の参考及び根拠論文となっており、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な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を決定致しました。

このような事案が発生したことは誠に遺憾であり、臨床研究及び基礎研究に対する社会の信頼を大きく損ない、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。

特定不正行為および JANP study 中止に至る経緯について全被験者へ Patient letter を送付し、とくに JANP study 中止後にも通常診療で健康観察を継続し被験者に不利益がないように努めることを含めて、対面での説明を実施しております。さらに被験者保護を目的とした新たな枠組みを構築するための観察研究について、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて審議中であり、実施について承認され次第、JANP study に参加された被験者に改めて説明を行います。また、大阪大学では実効性をもった再発防止策を講じてきましたので、進捗状況についてご報告いたします。何卒、よろしくお願いいたします。

1. JANP study 被験者への対応に関する進捗状況

令和3年1月30日に、大阪大学医学部附属病院および国立循環器病研究センター(以下、国循という)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、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が当該研究の立案に関与していたこと、JANP study の科学的妥当性が失われたこと、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、研究対象者へ書面を送付し、公表内容に加えて、通常診療で健康観察を継続し被験者に不利益がないように努めること、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、新たな観察研究に関して、担当医師より改めて説明させていただくこと等をお知らせした。

臨床研究に関する問い合わせについては、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い、送付した書面に問い合わせ先を記載した。現在までに被験者からの問い合わせ等はなく、現在通院されている被験者に対しては、改めて特定不正行為および JANP study 中止について対面での説明を実施している。

2. JANP study 中止後の被験者保護のための観察研究立案について

今後、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、JANP study 中止後も全参加施設において通常診療下での健康観察を継続し、被験者が不利益を被らないように努めている。さらに、今後、大阪大学医学部附属病院としては、被験者保護への取組を最優先事項と考え、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、被験者の健康観察を継続する方針としている。

JANP study 中止後の被験者保護のための観察研究の体制を構築するために、JANP study データセンター(国循臨床研究推進センターデータサイエンス部)と大阪大学医学部附属病院未来医療開発部内のデータセンター間でのデータ移管についての調整を行い、さらに収集するデータの正確性を担保するため未来医療開発部内のモニタリング、監査を実施する体制を構築した。令和3年3月10日開催の大阪大学医学部附属病院観察研究倫理審査委員会にて、JANP study、研究活動上の特定不正行為および JANP study 中止に至るまでの経緯、さらに被験者保護を目的とした観察研究の必要性、研究体制について説明を行い、現在、委員会委員による申請書類の確認中である。JANP study では、術後30日までの有害事象について、安全性に関する報告対象としていたため、術後30日以降の重篤な有害事象についての情報を本研究により集積する。本研究への参加について、JANP study 被験者より各施

設にて同意を取得し、症例報告書を参加施設より未来医療開発部内データセンターで再構築した EDC システムに入力する。症例報告に関しては、上述の通り大阪大学医学部附属病院未来医療開発部内のデータセンターを使用し、モニタリング、監査を実施する体制を構築し、報告の正確性を検証する。研究代表者は、定期的に、報告された有害事象および外部委員からなる観察期間独立安全性モニタリング委員会の審議結果を病院長へ報告し、必要に応じて研究代表者は各参加施設の研究責任者と連携し被験者への対応を行う。次回の同観察研究倫理審査委員会で、被験者保護の観点から、収集すべき被験者情報や実施体制を含めて実施計画書、同意説明文の内容について審議予定である。

3. 再発防止策の進捗状況

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

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。これに対して、「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」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」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（別添資料 1）。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としており、令和 2 年度は、7 月 28 日に各教室に通知し実施されていることを確認した（別添資料 2）。

また、今回の特定不正行為に関して、元医員が筆頭著者と責任著者を兼ねていたことから、責任著者にかわり他の教員が確認し署名するよう「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 3）を改訂し、令和 3 年度の確認の際に、周知徹底することとしている。

②研究倫理に関する教育、指導の徹底

現在の医学系研究科及び医学部附属病院における研究者教育は以下の 3 点である。

- (ア) 全研究者を対象とする年 1 回の臨床研究講習会の受講
- (イ) 全研究者を対象とする阪大病院独自の e-learning システム CROCO による 1 年目基礎編、2 年目以降毎年更新編の受講
- (ウ) eAPRIN 教材による研究倫理教育

上記 (ア) (イ) の受講については、現在、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。

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」「オーサーシップ」「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を毎年度末に大学本部に提出することが義務付けられている。令和元年度における研究倫理教育の実施状況については、対象者全員受講済である。令和2年度における研究倫理教育の実施状況については、現在、確認を行っており、未受講者がいる場合は、必ず受講するよう促すこととしている。

令和3年3月に開催した全研究者を対象とする臨床研究講習会（コロナ禍のためe-learningシステムCROCO上で実施）において、今回の特定不正行為の概要、発生要因を解説し、元データの確認、データの共有とトレーサビリティの確保、指導體制の再確認を求め、研究の信頼性を確保する体制整備に取り組むことを共有した。また、令和3年度の教育において、国際雑誌編集者国際委員会(ICMJE)の「医学雑誌掲載のための学術研究の実施、報告、編集、および出版に関する勧告」の考え方を共有する予定である。

なお、令和2年12月10日の医学部教授会において、前回提出の報告書の再発防止策については、未来医療開発部臨床研究センター長から説明し、特に指導體制について再確認を求めた。

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

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。令和3年度の活動の中で（6月頃を予定）、当該特定不正行為および国際雑誌編集者国際委員会(ICMJE)の「医学雑誌掲載のための学術研究の実施、報告、編集、および出版に関する勧告」の考え方を含めて、当院で講じていく再発防止策について共有する予定である。

④開発戦略に対応したデータ収集の指導と確認

観察研究を含む臨床研究は多様な研究を含んでおり、それを分類した上で、適切なデータ収集と記録方法の例を示す予定である。今後、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

前項①②の対象は全研究者であり、その実施状況を確認する手段も講じているが、その実効性をさらに担保し、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2名（未来医療開発部教授1名、講師1名）を配置し、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
- ・ 研究指導體制の確認

以上については、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）へ報告され、必要に応じ是正勧告を行う。また、審議結果を呼吸器外科教室へフィードバックし、当該教室の全研究者へ周知を行う。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こととする。この監視活動の中で、臨床研究総括委員会が、他診療科へも対応が必要と判断されれば、同様の監視を行う予定である。

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

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）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4）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5）を運用することとした。

また、病院長が委員長を務める大阪大学医学部附属病院臨床研究総括委員会において、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、委員会規程に明記し、ガバナンスの強化を図った（別添資料6）。

4. 関係者の処分について

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った。調査結果において、共著者の不正行為の関与は認められなかったと判断されている。

令和3年3月25日の臨床研究総括委員会において、共著者であり、研究分担者として臨床研究に参加していた者については、各自が担当した部分に対する説明責任を負うだけではなく、論文の他の部分についても、その正確性または公正性に関する疑義がないか適切に調査する必要があったと考え、役割を果たしていたかという点については、欠落してい

たと言わざるを得ないと判断し、現在本院に所属する3名（両論文の共著者2名、根拠論文のみ共著者であった1名）に対して、今後は、ICMJEの「医学雑誌掲載のための学術研究の実施、報告、編集、および出版に関する勧告」に従って、著者全員で元データの確認、原稿の作成、査読および最終承認を行うよう、病院長名で注意を行うこととした。

5. 継続的な報告のスケジュールについて

1) 被験者保護のための観察研究結果についての報告

新たに計画中の観察研究は、JANP study に則り、観察期間：承認後～令和4年7月31日（各症例術後5年間）を予定しており、令和4年内に結果をまとめて最終報告書を大阪大学医学部附属病院長、大阪大学医学部附属病院臨床研究総括委員会、観察研究倫理審査委員会、認定臨床研究審査委員会、先進医療技術審査部会へ報告する予定である。また、被験者保護に関する観察研究の進捗状況については、下記3) 総括報告書の報告に合わせて実施し、その後6か月を目途に定期的に、認定臨床研究審査委員会および先進医療技術審査部会へ報告する。

2) 再発防止策の進捗状況についての報告

2か月に1回開催される病院長を委員長とする大阪大学医学部附属病院臨床研究総括委員会に報告した上で、下記3) 総括報告書の報告に合わせて実施し、その後6か月を目途に定期的に、先進医療技術審査部会に報告する。

3) JANP study に関する報告

令和3年3月24日にJANP study 症例報告書のEDCデータ（CDCS、REDCap）を固定した。今後、国循臨床研究推進センターデータサイエンス部にて統計解析が令和3年5月末に終了し、同年8月にはJANP study の副次評価項目である術後有害事象の発生状況を含めた総括報告書を作成し、同年10月には認定臨床研究審査委員会および先進医療技術審査部会へ報告する予定である。

以上