

第119回先進医療技術審査部会終了後、
申請医療機関の申出により一部赤字修正

第119回先進医療技術審査部会
令和3年7月15日

資料7

先進医療技術審査部会
構成員各位

令和3年7月7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）」（先進医療告示番号旧 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

大阪大学医学部附属病院（以下、当院という）を代表施設として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）」について、中止後の被験者保護および再発防止策の進捗状況に関して報告いたします。

このような事案が発生したことは誠に遺憾であり、改めて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。引き続きご指導ご鞭撻を、何卒よろしく願います。

1. JANP study 中止後の被験者保護のための観察研究実施について

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と、特に術後に生じた有害事象と被験薬（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、観察研究にてJANP study参加者の健康観察を継続的に行うことを目的に新たな研究「JANP study 中止後における肺がん周術期ハンプ投与の安全性に関する臨床研究」を立案し、令和3年4月19日付けで当院観察研究倫理審査委員会にて承認された。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、同観察研究では、術後30日以降の重篤な有害事象についての情報を集積する。本研究への参加について、JANP study参加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観察研究データセンター（当院 未来医療開発部 データセンター）に提出する。症例報告に関しては、モニタリング（当院 臨床研究センター モニタリンググループ）、監査（当院 未来医療開発部監査室）を実施する。

当院では、JANP study参加者に対して対面での説明を開始し、またオプトアウト文書を大阪大学医学系研究科呼吸器外科学のホームページに掲載した。また、他の参加施設に対して同観察研究の倫理審査を依頼し、6月30日現在、4施設の倫理審査委員会で承認され研究を開始した。ほかの5施設では倫理審査を申請中である。

当院では、JANP study参加者57名のうち、48名は現在も当院へ通院されている。通院されている被験者全例に対して、JANP study中止に至る経緯について対面または電話にて説明を行い謝罪した。さらに26名には、観察研究への参加を依頼し、25名から承諾を得た（1名は次回外来受診時に書面を持参予定）。30日以降の重篤な有害事象の発生状況を確認したところ、5名（うち3名が被験薬ハンプ投与群）で入院を必要とする有害事象を確認したが、研究責任医師はいずれも被験薬との因果関係はないと報告した。通院中の被験者は約半年ごとに来院されるため、順次観察研究について説明を行っていく。さらに、当院未来医療開発部データセンターで観察研究用の症例報告システムを7月より稼働予定であり、今後は参加施設も含めて30日以降の重篤な有害事象の発生状況についてシステムを用いて患者情報を収集し、症例報告システムに入力されたデータは、臨床研究事務局（大阪大学呼吸器外科）で確認を行い、入力状況や報告内容を研究代表者に報告する。研究代表者は、被験薬との因果関係が疑われる場合には、観察研究倫理審査委員会、病院長へ報告する。

さらに、客観性の担保のため、入力された重篤な有害事象と被験薬との因果関係について、外部委員から構成される観察期間独立安全性モニタリング委員会へ定期的（約2か月ごと）に諮る。研究代表者は、被験薬に関連する重篤な有害事象および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および認定臨床研究審査委員会へ報告し、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、研究対象者への対応を行う。

なお、観察研究「JANP study 中止後における肺がん周術期ハンプ投与の安全性に関する臨床研究」の進捗状況について、令和3年6月2日開催の認定臨床研究審査委員会へJANP study 定期報告の中で報告を行った。

2. JANP study にて報告された術後 30 日以内の重篤な有害事象に関する検討

これまで、術後 30 日以内に、**20** 件の重篤な有害事象を認め（別添資料 1）、そのうち各施設の研究責任医師が被験薬投与との因果関係を完全に否定はできないと報告した事象が 10 件であった。重篤な有害事象については、各医療機関での報告が行われ、迅速に研究事務局より他の実施医療機関への情報共有が行われた。また、研究実施計画書、独立安全性モニタリング委員会手順書に沿って、独立安全性モニタリング委員会を開催し、以下の点について審議された。

- (1)試験（JANP study）の進捗状況の評価と研究継続または延長の必要性、研究実施計画書改訂の要否
- (2)試験で発生した緊急報告対象となる有害事象による本試験の中止または中断の必要性、研究実施計画書改訂の要否
- (3)類似薬等によるその他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が試験全体の継続等に与える影響、研究実施計画書改訂の要否

審議の結果、報告された重篤な有害事象に関して、研究継続が勧告されており、当院 未来医療倫理審査委員会にて、研究継続が承認されていた。

JANP study 中止に伴い、令和 3 年 3 月 25 日に Electronic Data Capture（EDC）に入力された症例報告書のデータを固定した。EDC 確認から、**20** 例のほかに新たに 3 例において、有害事象によって入院期間の延長が疑われ、当該施設への問い合わせを行った結果、入院期間延長を要した事象と考えられ、術後 30 日以内に発生した重篤な有害事象と判断した。同 3 症例については、いずれも手術合併症と考えられる既知の事象であり、研究責任医師は被験薬との因果関係は否定できると判断した（別添資料 2 整理番号 024,025,026）。令和 3 年 4 月 19 日に、同 3 症例を含めて全 **23** 例分の重篤な有害事象に関する報告書を外部委員で構成される JANP study 独立安全性モニタリング委員会の各委員に書面にて送付し、発生した事象と被験薬との因果関係についての審議を個別に依頼した。さらに、令和 3 年 6 月 11 日に Web 会議にて委員全員で審議を行った。結果、最終的に被験薬投与との因果関係を完全に否定はできないと判断された事象は 4 件（低血圧性ショック 1 例 1 件、脳梗塞 3 例 3 件）であった（別添資料 2 整理番号 001,002,011,023）。重篤な有害事象の発生状況と被験薬との因果関係に関する審議結果については、総括報告書に詳細に記載を行うが、ここでは同 4 件例についての審議内容および検討結果を報告する（別添資料 3）。

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

元医員が筆頭著者と責任著者を兼ねていたことから、責任著者にかわり共著者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」を改訂し（別添資料4）、令和3年6月10日開催の医学系研究科教授会、令和3年6月14日開催の病院運営会議にて付議し承認を得た。令和3年7月1日以降に投稿される論文より、本改訂に則り運用を開始する。

②研究倫理に関する教育、指導の徹底

一般財団法人公正研究推進協会(Association for the Promotion of Research Integrity, APRIN)eラーニングプログラム(eAPRIN)では、国際雑誌編集者国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)の規定について言及されている。大阪大学医学系研究科及び当院では、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eAPRIN受講を義務付け、また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受講を義務付けている。

さらに、共同研究機関における適正な臨床研究実施体制の強化を行うために、令和3年5月10日に開催されたOCRネット(大阪臨床研究ネットワーク)の活動の中で、当該特定不正行為および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した。

③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、呼吸器外科学教室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年間の予定で監視している。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。
- ・ 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が必要と判断した場合は、同様の監視を行う。

令和3年4月1日より呼吸器外科学教室に対する指導を開始し、まず以下の点につき確認を行った。

(1)CROCO (e-learning システム) 受講状況

Clinical Research Online Professional Certification Program at Osaka University (CROCO) は当院が提供する臨床研究に関する e ラーニングサイトであり、研究者は臨床研究を実施するために受講が義務付けられている。今回、呼吸器外科教室に所属する研究者全員の CROCO 受講状況および従事する臨床研究の種別につき書面で提出させ、適切に受講していると判断した。

(2)教室における研究指導およびデータ確認体制

呼吸器外科教室では定期的な研究カンファレンス（呼吸器外科内臨床研究カンファレンス毎週月曜 17:30-18:30、基礎・臨床研究カンファレンス毎週木曜 8:00-9:00、基礎研究カンファレンス 2 週間に一度（金曜）12:00-13:30、胸部外科・小児成育外科合同研究カンファレンス 2 週間に一度（火曜）7:15-8:15）が開催されており、現状で研究指導・学会発表・論文投稿に関する指導等を行う体制が構築されていると判断した。

(3)投稿前の元データの内容の確認体制

呼吸器外科教室では、平成 30 年より論文執筆に関わる臨床データは、電子カルテの症例データ・フォルダに保存し、呼吸器外科データベース（元の症例データ）とともに教室内の研究者が全員アクセスし確認できる体制を構築していた。学会や論文作成に用いたデータを共有フォルダに保存することで、論文投稿時には、呼吸器外科データベース（元の症例データ）と比較して、その正確性を検証できると考えられる。基礎研究については、基礎研究カンファレンスにて、必ず元データを掲示し、出席者がスライド内でデータを確認できるように発表させていた。さらに、教授を含めた教官が、基礎研究カンファレンスにて教室内の研究者の実験ノートの確認を行い、実験回数や統計解析についても把握できる体制を構築していた。

以上(1)から(3)については、令和3年5月19日開催の病院長が議長を務める臨床研究総括委員会にて審議され、特に是正を求める点はないとした。呼吸器外科教室への指導状況については、2 か月ごとに開催される本委員会で継続して報告され、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。

④臨床研究データの収集・記録方法に関する手順について

今後、臨床研究データの収集および記録方法に関する手順について、臨床研究総括委員会、当院および医学部としての方針を定め、令和3年8月を目途に研究者に通知する方針である。

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

本事案では、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、当院が組織としての対応を審議するまで、2年半を要した。その原因は、大阪大学、医学系研究科および当院の三者間での情報伝達の不備であり、その結果、本件が臨床研究に与える影響等について、当院で研究対象者保護の観点から議論することが遅れたものと考えられる。また、不正行為の調査にあたって、大阪大学研究公正委員会は当該論文の共著者に対して聞き取り調査の実施や元データの提出を指示していたが、特定不正行為と断定される前の調査段階において、共著者自らが論文疑義について相談できる体制はなかった。

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。当院では、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）の運用を、令和2年12月10日の医学部教授会において未来医療開発部臨床研究センター長から説明した上で開始した。研究不正の情報が大阪大学、医学系研究科または当院のうちいかなる研究不正等告発窓口に通報された場合にも、その情報が本マニュアルに沿って速やかに医学系研究科長および病院長へ報告され、病院長が委員長を務める当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、さらに研究の中断、中止等の対応が可能である。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）。この臨床研究に関する研究不正への対応マニュアル新版を運用することで、以下のような改善点が挙げられる。

- ・ 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、当院で検討することができる。
- ・ 病院長が、新規組み入れ中止、研究の中断、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。

以上のように、研究不正等告発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

て、迅速に医学系研究科長および病院長へ報告される。医学系研究科長および病院長は、研究不正の疑義を申し立てられた論文と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）研究室や診療科の長と連携して対応を行い、必要に応じて、臨床研究総括委員会は当該論文の関係者より意見を聴取する。さらに、医学系研究科以外で告発された案件であっても、医学系研究科長、病院長および臨床研究総括委員会は、被申立者が所属する（又は所属していた）部局の長と連携して同様の対応を行う。以上のように、医学系研究科長および病院長、さらには病院長が主催する臨床研究総括委員会の指示のもと、当院は医学系研究科および生命科学に関わる研究科とともに、研究不正の疑義を申し立てられた論文と臨床研究の関係を速やかに審議し、組織としての対応を迅速に行い得ると考えている。

4. 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病院長、当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、次回は下記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、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

呼吸器外科教室を含めた研究室の論文発表状況および元データの保存状況、職員の臨床研究講習会受講状況、呼吸器外科教室への臨床研究実施支援状況については、2か月に1回開催される当院臨床研究総括委員会へ定期的に報告を行う。研究総括委員会で審議された内容は、下記3) 総括報告書に合わせて先進医療技術審査部会に報告し、その後6か月を目途に報告を行う。

3) JANP study に関する報告

JANP study に関わる解析は、国立循環器病研究センター臨床研究推進センター データサイエンス部にて実施しており、解析が終了した項目より順次総括報告書を作成し、令和3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。

5. 当該論文の撤回について

当院元医員（医師）／国立循環器病研究センター元室長が発表し、特定不正行為と認定された臨床系論文2編*（令和2年8月18日公表分）については、令和2年11月に主著者（元医員）より学術雑誌編集社へ論文撤回の申し出を行い、文献①については日本外科学会で審議中であり、②については撤回作業が終了した。

*① 「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.）、② 「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 (JANP study の参考論文)

また、特定不正行為と認定された JANP study の根拠論文** (令和 3 年 1 月 30 日公表分) については、令和 3 年 5 月に国立循環器病研究センター理事長名で雑誌編集社へ論文撤回の意向を報告し、共著者より論文撤回についての同意を取得し、撤回に向けた手続きを開始した。

** 「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)

以上