

先進医療技術審査部会
構成員各位

令和3年10月6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り、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。他の参加施設に対して同観察研究の倫理審査を依頼し、10 月 1 日現在、他の全 9 施設の倫理審査委員会で承認され、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各施設のホームページに掲載した。

当院では、JANP study 参加者 57 名のうち、オプトアウト対象 12 名（死亡例 9 例、術後 5 年以上経過し通院のない 3 名）を除く 45 名中 42 名に対して、観察研究への参加を依頼し、39 名から承諾を得た（3 名は次回外来受診時に書面を持参予定）。残り 3 名のうち 2 名はいずれも手術単独群で今後も当院へ通院予定であり、次回受診時に説明を行う。残り 1 名（ハンプ投与群）は他院（研究参加施設）へ通院中であり、当該施設で説明を行い、観察研究への参加を依頼する。オプトアウト対象症例および同意を得た 51 名の 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、術後入院歴なし：29 例、原疾患に関連する入院：13 例、第 2 肺がんに対する治療目的の入院：2 例、その他の疾患による入院：7 名であった。一方、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 月より稼働し、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順次報告している。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。当院では、観察研究開始後に 26 例分の経過が症例報告システムに入力され、22 例分について臨床研究センター・モニタリンググループによるモニタリングが実施された（別添資料 1）。うち 30 日以降の重篤な有害事象 8 例 17 件について、観察研究独立安全性モニタリング委員会を 10 月 5 日に開催し、いずれも被験薬との因果関係はないと判断された。今後、当院および参加施設で入院を必要とした事象について、症例報告システムを介して情報を収集し、観察研究の実施計画書に則り、モニタリングによる確認、観察研究独立安全性モニタリング委員会での審議を行っていく。

2. 再発防止策の進捗状況

1) 特定不正行為再発防止策

①医学系研究科・医学部附属病院の対応改善策

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ため、大阪大学、医学系研究科・医学部附属病院の情報共有体制を新たに構築した。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、迅速に医学系研究科長および病院長へ報告される。令和3年9月30日開催の臨床研究総括委員会にて、論文不正を疑う事案が発生していないことを確認した。

②臨床研究データの信頼性確保について

大阪大学大学院医学系研究科および医学部附属病院においては、平成28年8月より、「原著論文の確認に関する申合せ」により、論文が学術誌等に採択されたときは、確認者が自筆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教室等において保管すること、確認報告書の写しとともに論文に用いたデータを医学系研究科総務課企画係に提出することが義務付けられている。一方で、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、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した。さらに、研究データの信頼性を担保するために、研究データのトレーサビリティが重要であるため、大阪大学大学院医学系研究科および医学部附属病院において実施される医師主導治験および臨床研究を対象として、論文に使用されたデータから原データ（原資料に記載されているデータ）が再構築できるように体制整備を行った。データのトレーサビリティを確保するための方法について、原データの変更・修正の記録方法を取り決め、令和3年9月9日開催の医学系研究科教授会、令和3年9月17日開催の病院運営会議にて付議し承認を得た（別添資料2）。

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①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日より監視している。7月より実施した呼吸器外科教室の指導状況について以下に示す。

(1)教室における研究データ保管体制

令和3年7月には、呼吸器外科学教室で平成28年8月以降に投稿された学術論文データの確認報告書および論文に用いたデータの保存状況を確認した（別添資料3）。令和3年7月16日開催の当院臨床研究総括委員会で報告し、当院呼吸器外科より異動した一部の教室員が責任著者として論文に使用した試料を自宅に保管していることは不適切と判断し、診療科長に是正を求めた。

(2)教室における研究指導およびデータ確認体制

胸部外科・小児成育外科合同研究カンファレンスは、感染防止のために、1カ月に一度（火曜7：15-8：15）の開催としているが、研究監視指導員が参加し、研究指導・学会発表・論文投稿に関する指導体制が適切に行われていることを確認した。

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臨床研究総括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論文の撤回状況

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、一編（「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.）については日本外科学会で調査後に撤回作業が開始予定であり、他の一編（「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）については撤回作業が終了した（別添資料4）。

また、特定不正行為と認定された JANP study の根拠論文（「Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells」. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Mar 31;112(13):4086-91.）（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（別添資料5）。

3. 今後の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3カ月を目途に認定臨床研究審査委員会に報告し、何か問題等が発生した場合には先進医療技術審査部会へ報告する。

2) JANP study に関する報告

JANP study 総括報告書を令和3年10月6日の認定臨床研究審査委員会へ報告し、その後先進医療技術審査部会へ報告する予定である。

以上